

Chemische Kommunikation in Fröschen und Wespen:  
Identifizierung und Synthese von Makroliden und Terpenen

Von der Fakultät für Lebenswissenschaften  
der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina zu Braunschweig  
zur Erlangung des Grades  
einer Doktorin der Naturwissenschaften  
(Dr. rer. nat.)  
genehmigte  
D i s s e r t a t i o n

von Kristina Melnik  
aus Tschernobajewka / Kasachstan

1. Referent: Prof. Dr. Stefan Schulz  
2. Referent: Prof. Dr. Thomas Lindel  
eingereicht am: 03.06.2020  
mündliche Prüfung (Disputation) am: 06.08.2020

Druckjahr 2020

## **Vorveröffentlichungen der Dissertation**

Teilergebnisse aus dieser Arbeit wurden mit Genehmigung der Fakultät für Lebenswissenschaften, vertreten durch den Mentor der Arbeit, in folgenden Beiträgen vorab veröffentlicht:

### **Publikationen**

S. Schulz, P. S. Peram, M. Menke, S. Hötling, R. Röpke, K. Melnik, D. Poth, F. Mann, S. Henrichsen, K. Dreyer, *J. Nat. Prod.* **2017**, 80, 2572.

M. Menke, K. Melnik, P. S. Peram, I. Starnberger, W. Hödl, M. Vences, S. Schulz, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2018, 2651.

K. Melnik, M. Menke, A. Rakotoarison, M. Vences, S. Schulz, *Org. Lett.* **2019**, 21, 2851.

K. Melnik, C. Grimm, J. Wittbrodt, J. Ruther, S. Schulz, *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18, 3463-3465.

### **Tagungsbeiträge**

Sexual pheromone of the wasp *Urolepis rufipes* (Vortrag) "9. Braunschweiger JungChemikerTagung" Braunschweig, 10.10.2019.

### **Posterbeiträge**

Identification and synthesis of a novel macrolide of the mantellid frog *Gephyromantis luteus*- a putative signaling compound (Poster), "34<sup>th</sup> Annual Meeting of International Society of Chemical Ecology" Budapest, 14.08.2018



Für meine Eltern



# Danksagung

Bei Herrn Prof. Dr. Stefan Schulz möchte ich mich für die Möglichkeit zur Promotion, die freundliche Aufnahme in den Arbeitskreis und für die stetige Hilfsbereitschaft bedanken.

Herrn Prof. Dr. Thomas Lindel danke ich für die Übernahme des Koreferats.

Bei Herrn Prof. Dr. Miguel Vences bedanke ich mich für die Übernahme des Prüfungsvorsitzes, die zur Verfügung gestellten Froschproben und den Versuch die synthetisierten Verbindungen an den Fröschen in Madagaskar zu testen.

Meinen Kooperationspartnern vom Museum für Naturkunde in Berlin Marvin Schäfer und Mark-Oliver Rödel danke ich für die Bereitstellung der Stromschnellenfroschproben. Herrn Prof. Ruther danke ich für die durchgeführten biologischen Tests. Den Mitarbeitern der NMR- und Massenspektrometrischen Abteilung danke ich für das Vermessen der Proben.

Meinen Kollegen Peter Biwer, Dr. Jan Bello, Dr. Jana Caspers, Stephanie Ehlers, Tim Gauger, Moritz Gerbaulet, Dr. Christopher Grimm, Tim Harig, Jonas Holste, Dr. Janosch Knepper, Diana Koteska, Dr. Michael Maczka, Dr. Markus Menke, Dr. Diogo Montes Vidal, Angelique Ladwig, Dr. Vincent Perl, Dr. Pardha S. Peram, Srinivasa Rao Ravella, Dr. René Röpke, Christian Schlawis, Patrick Stamm, Dr. Michael Steinbiß, Dr. Daiane Szczerbowski Montes Vidal, Nargis Taniwal, Dr. Lisa Ziesche, Serdar Dilek und Jasmin Müller danke ich für die freundliche und angenehme Arbeitsatmosphäre. Diana, Steffi, Moritz und Patrick danke ich für die Durchsicht der Arbeit. Serdar Dilek danke ich für die Hilfe bei der Synthese. Bei meinen Praktikanten und Bacheloranden bedanke ich mich für ihre Arbeit und das Ausprobieren von neuen Ideen.

Bei meinem Chicks-Lab möchte ich mich für die schöne Zeit und die vielen mit Musik untermauerten tollen Momenten bedanken. Die Lieder werde ich lange mit euch in Verbindung bringen. Meinem GC/MS-Team danke ich, dass wir auch in kniffligen Situationen nicht vergessen haben zu lachen.

Ein besonderer Dank gilt meinen Freunden und meiner Familie. Ohne eure Unterstützung und euren Rückhalt wäre alles gar nicht möglich gewesen. Insbesondere danke ich dir Timo, für dein offenes Ohr, dein Verständnis und dein Vermögen mich auch in Momenten, wenn nichts geklappt hat zum Lachen zu bringen.





# Inhaltsverzeichnis

1. Chemische Kommunikation .....	1
2. Zielsetzung.....	5
3. Ergebnisse .....	7
3.1 Die Duftchemie der Mantellid Frösche .....	7
3.2 Flüchtige Verbindungen der Mantellidae .....	9
3.2.1 <i>Gephyromantis pseudoasper</i> .....	9
3.2.2 <i>Gephyromantis luteus</i> .....	14
3.2.3 <i>Gephyromantis tahotra</i> .....	30
3.2.4 <i>Gephyromantis redimitus</i> .....	34
3.2.5 Analysen weiterer Femoraldrüsenextrakte der Mantellid Frösche .....	47
3.3 Odontobatrachidae .....	61
3.3.1 Femoraldrüsenanalyse von <i>Odontobatrachus</i> .....	61
3.4 Sexualpheromon von <i>Urolepis rufipes</i> .....	71
3.4.1 Stand der Forschung .....	71
3.4.2 Synthese über eine biomimetische Hydrierung.....	71
3.4.3 Metallkatalysierte Reduktion .....	80
3.4.4 Asymmetrische Induktion durch chirales Auxiliar .....	81
3.4.5. Bioassay der Alkohole 2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> - <b>127</b> und 2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> - <b>127</b> .....	89
4. Zusammenfassung .....	91
5. Experimentalteil.....	93
5.1 Chemikalien, Methoden und Geräte.....	93
5.2 Synthesen von 3.2.2 <i>Gephyromantis luteus</i> .....	94
5.2.1 Darstellung von (S)-4-Benzyl-3-propionyloxazolidin-2-on ( <b>39</b> ) .....	94
5.2.2 Darstellung von (S)-4-Benzyl-3-((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(( <i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylpentanoyl)oxazolidin-2-on ( <b>41</b> ).....	95
5.2.3 Darstellung von (S)-4-Benzyl-3-((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(( <i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylpentanoyl)oxazolidin-2-on ( <b>45</b> ).....	96
5.2.4 Darstellung von (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-3-(( <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylpentan-1-ol ( <b>46</b> )	96
5.2.5 Darstellung von (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(( <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylpentanal ( <b>47</b> ) ....	97

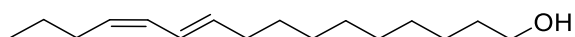
5.2.6 Darstellung von <i>tert</i> -Butyldimethyl(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-methyl-5-hexen-3-yl)oxy)silan ( <b>48</b> )	97
5.2.7 Darstellung von (S)-4,8-Dimethylnona-1,7-dien ( <b>35</b> )	98
5.2.8 Darstellung von 2,2-Dimethyl-3-((S)-3-methylhex-5-en-1-yl)oxiran ( <b>36</b> )	99
5.2.9 Darstellung von (S)-4-Methyl-6-heptenal ( <b>37</b> )	100
5.2.10 Darstellung von (S)-4-Methyl-6-heptensäure ( <b>32</b> )	100
5.2.11 Darstellung von (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-Methyl-5-hexen-3-ol ( <b>33</b> )	101
5.2.12 Darstellung von (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-Methyl-5-hexen-3-yl-(S)-4-methylhept-6-enoat ( <b>60</b> )	102
5.2.13 Darstellung von (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-Methylhex-5-en-3-yl-( <i>R</i> )-4-methylhept-6-enoat ( <b>60</b> )	103
5.2.14 Darstellung von (4 <i>S</i> ,6 <i>Z</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> )-4,8-Dimethylundec-6-en-9-olid ( <b>62</b> )	103
5.2.15 Darstellung von (4 <i>R</i> ,6 <i>Z</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> )-4,8-Dimethylundec-6-en-9-olid ( <b>62</b> )	104
5.2.16 Darstellung von (4 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> )-4,8-dimethylundecan-9-olid ( <b>31</b> )	105
5.2.17 Darstellung von (4 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> )-4,8-dimethylundecan-9-olid ( <b>31</b> )	106
5.3 Synthesen von 3.2.4 <i>Gephyromantis redimitus</i>	106
5.3.1 Darstellung von (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-3-Methylpent-4-en-2-ol ( <b>82</b> )	106
5.3.2 Darstellung von (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-3-Methylpent-4-en-2-yl acetat ( <b>99</b> )	107
5.3.3 Darstellung von (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>E</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> )-3,6-Dimethyloct-4-en-2,7-diyl diacetat ( <b>100</b> )	108
5.3.4 Darstellung von (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> )-3,6-Dimethyloctan-2,7-diyl diacetat ( <b>101</b> )	108
5.3.5 Darstellung von (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> )-3,6-Dimethyloctan-2,7-diol ( <b>102</b> )	109
5.3.6 Darstellung von (3 <i>R</i> ,6 <i>R</i> )-3,6-Dimethyloctan-2,7-dion ( <b>103</b> )	109
5.3.7 Darstellung von (2 <i>RS</i> ,3 <i>SR</i> )-3-Methyl-5-hexen-2-ol ( <b>106</b> )	109
5.3.8 Darstellung von <i>tert</i> -Butyldimethyl(((2 <i>RS</i> ,3 <i>SR</i> )-3-methyl-5-hexen-2-yl)oxy)silan ( <b>107</b> )	110
5.3.9 Darstellung von (3 <i>SR</i> ,4 <i>RS</i> )-4-(( <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methylpentanal ( <b>104</b> )	111
5.3.10 Darstellung von (S)-4-Benzyl-3-((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-6-(( <i>tert</i> -butyldimethylsilyl)-oxy)-3-hydroxy-2,5-dimethylheptanoyl)oxazolidin-2-on und (S)-4-Benzyl-3-((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-6-(( <i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)-3-hydroxy-2,5-dimethylheptano-yl)oxazolidin-2-on ( <b>108</b> )	111
5.3.11 Darstellung von (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-6-(( <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-3-hydroxy- <i>N</i> -methoxy- <i>N</i> ,2,5-trimethylheptanamid und (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-6-(( <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-3-hydroxy- <i>N</i> -methoxy- <i>N</i> ,2,5-trimethylheptanamid ( <b>109</b> )	112

5.3.12 Darstellung von (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-7-(( <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-4-hydroxy-3,6-dimethyloctan-2-on und (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-7-(( <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-4-hydroxy-3,6-dimethyloctan-2-on ( <b>110</b> ).....	113
5.3.13 Darstellung von (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>R</i> )-7-(( <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-3,6-dimethyl-2-oxooctan-4-yl-methanesulfonat und (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> )-7-(( <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-3,6-dimethyl-2-oxooctan-4-yl-methanesulfonat ( <b>111</b> ).....	114
5.3.14 Darstellung von (3 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>R</i> )-7-(( <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-3,6-dimethyl-octan-2-ol und (3 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> )-7-(( <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-3,6-dimethyloctan-2-ol ( <b>112</b> ).....	115
5.3.15 Darstellung von (3 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>R</i> )-7-(( <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-3,6-dimethyl-octan-2-on und (3 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> )-7-(( <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-3,6-dimethyloctan-2-on ( <b>113</b> ).....	116
5.3.16 Darstellung von <i>tert</i> -Butyldimethyl(((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,6 <i>S</i> )-3,6,7-trimethyloct-7-en-2-yl)oxy)silan und <i>tert</i> -Butyldimethyl(((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-3,6,7-trimethyloct-7-en-2-yl)oxy)-silan ( <b>114</b> ).....	116
5.3.17 Darstellung von (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,6 <i>S</i> )-3,6,7-Trimethyloct-7-en-2-ol und (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-3,6,7-Trimethyloct-7-en-2-ol ( <b>78</b> ).....	117
5.3.18 Darstellung von (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,6 <i>S</i> )-3,6,7-Trimethyloct-7-en-2-yl-pent-4-enoat und (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-3,6,7-Trimethyloct-7-en-2-yl-pent-4-enoat ( <b>115</b> ) .....	118
5.3.19 Darstellung von (4 <i>E</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )-5,6,9-Trimethylundec-4-en-10-olid ( <b>74</b> ) und (4 <i>E</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>S</i> )-5,6,9-Trimethylundec-4-en-10-olid ( <b>74</b> ).....	119
5.4 Synthesen von 3.4 <i>Urolepis rufipes</i> .....	120
5.4.1 Darstellung von (3 <i>R</i> ,6 <i>E</i> )-3,7-Dimethylnona-1,6-dien-3-ylacetat ( <b>143</b> ).....	120
5.4.2 Darstellung von (3 <i>R</i> ,6 <i>E</i> )-2,6-Dimethylocta-2,7-dien-1,6-diol ( <b>144a</b> ).....	120
5.4.3 Darstellung von (3 <i>R</i> ,6 <i>E</i> )-8-Hydroxy-3,7-dimethylocta-1,6-dien-3-ylacetat ( <b>144b</b> ) .....	121
5.4.4 Darstellung von (6 <i>R</i> ,2 <i>E</i> )-6-Hydroxy-2,6-dimethylocta-2,7-dienal ( <b>128a</b> ) .....	121
5.4.5 Darstellung von ( <i>R</i> , <i>E</i> )-3,7-Dimethyl-8-oxoocta-1,6-dien-3-ylacetat ( <b>128b</b> ).....	122
5.4.6 Darstellung von (2 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-6-Hydroxy-2,6-dimethyl-7-octenal ( <b>149</b> ).....	123
5.4.7 Darstellung von (2 <i>RS</i> ,6 <i>S</i> )-3,7-Dimethyl-8-oxooct-1-en-3-ylacetat ( <b>149b</b> ) .....	123
5.4.8 Darstellung von (2 <i>RS</i> ,6 <i>R</i> )-2,6-Dimethyl-7-octen-1,6-diol ( <b>127</b> ) .....	124
5.4.9 Darstellung von (3 <i>R</i> ,7 <i>S</i> )-8-Hydroxy-3,7-dimethyloct-1-en-3-ylacetat ( <b>150</b> ) .....	124
5.4.10 Darstellung von Diethyl 2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat (Hantzsch Ester, <b>132</b> ).....	125

5.4.11 Darstellung von L- <i>tert</i> -Butylvalinium-trifluoracetat ( <b>148</b> ) .....	125
5.4.12 Darstellung von (S)- <i>tert</i> -Butyl-((3,7-dimethylocta-1,6-dien-3-yl)oxy)dimethylsilan ( <b>167</b> ).....	126
5.4.13 Darstellung von <i>tert</i> -Butyl(((3S)-5-(3,3-dimethyloxiran-2-yl)-3-methylpent-1-en-3-yl)oxy)dimethylsilan ( <b>168</b> ).....	126
5.4.14 Darstellung von (S)-4-(( <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-4-methylhex-5-enal ( <b>169</b> )...	127
5.4.15 Darstellung von (S)-4-(( <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-4-methylhex-5-en-1-ol ( <b>170</b> ) .....	128
5.4.16 Darstellung von (S)- <i>tert</i> -Butyl((6-iodo-3-methylhex-1-en-3-yl)oxy)dimethylsilan ( <b>166</b> ).....	129
5.4.17 Darstellung von N-((1S,2S)-1-Hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-N-methylpropionamid ( <b>165</b> ) .....	129
5.4.18 Darstellung von (2S,6S)-6-(( <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-N-((1S,2S)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-N,2,6-trimethyl-7-octenamid ( <b>164</b> ).....	130
5.4.19 Darstellung von (2R,6S)-6-(( <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-N-((1R,2R)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-N,2,6-trimethyl-7-octenamid ( <b>164</b> ).....	131
5.4.20 Darstellung von (2S,6S)-6-(( <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-2,6-dimethyl-7-octen-1-ol ( <b>176</b> ).....	132
5.4.21 Darstellung von (2R,6S)-6-(( <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-2,6-dimethyl-7-octen-1-ol ( <b>176</b> ).....	133
5.4.22 Darstellung von (2S,6S)-2,6-Dimethyl-7-octen-1,6-diol ( <b>127</b> ).....	133
5.4.23 Darstellung von (2R,6S)-2,6-Dimethyl-7-octen-1,6-diol ( <b>127</b> ).....	134
6. Verzeichnisse .....	137
6.1 Literatur .....	137
6.2. Abkürzungen.....	142
6.3 Tabellen.....	144
6.4. Abbildungen.....	145
6.5 Schemata.....	149
7. Anhang.....	153

# 1. Chemische Kommunikation

Kommunikation zwischen Lebewesen ist allgegenwärtig. Für den Menschen ist der Hauptkommunikationsweg das Sprechen und Schreiben um Informationen zu übertragen und sich mit seinen Mitmenschen auszutauschen. In der Tierwelt stehen nonverbale Kommunikationskanäle zur Verfügung. Neben optischen, akustischen und taktilen Signalübertragungen spielen extrazelluläre chemische Botenstoffe, die Semiochemikalien, in einigen Lebewesen eine bemerkenswerte Rolle. Werden sie zwischen Individuen einer Art (intraspezifisch) zur Kommunikation eingesetzt, so werden sie als Pheromone bezeichnet. Wirken sie dagegen zwischen Individuen verschiedener Arten (interspezifisch) gelten sie als Allelochemikalien.<sup>[1]</sup> Die Pheromone können wiederum in Primer- und Releaserpheromone unterteilt werden. Bei ersterem verursachen sie eine physiologische Veränderung im Empfänger, während sie bei letzterem eine Verhaltensänderung im Empfänger hervorrufen.<sup>[2]</sup> Die in exokrinen Drüsen produzierten flüchtigen Pheromone werden als Flüssigkeit freigesetzt und in der umgebenden Luft verdampft, um durch den Gasraum den Empfänger in der näheren Umgebung zu erreichen.<sup>[3]</sup> Die Analyse von identifizierten flüchtigen Pheromonen zeigt, dass es sich bei vielen Verbindungen um Strukturen mit mäßig bis geringer Polarität handelt, deren Siedepunkte zwischen 150 und 250 °C liegen. Pheromone sind oft Sauerstoffhaltige Verbindungen wie Alkohole, Ester oder Heterozyklen, die auch Verzweigungen und Doppelbindungen aufweisen können.<sup>[4]</sup> Das 1959 von Butenandt erste isolierte Insektenpheromon war Bombykol (**1**) aus dem weiblichen Seidenspinner *Bombyx mori*, der die Verbindung als Sexuallockstoff nutzt (Abb. 1).<sup>[5]</sup>



1

Abb. 1. Das Sexualpheromon Bombykol (**1**) aus dem weiblichen Seidenspinner *Bombyx mori*.

Neben dem Anlocken von Geschlechtspartnern können Pheromone z.B. als Alarmsignale oder als Aggregationssignale genutzt werden. Der männliche Borkenkäfer *Pityogenes bidentatus* verwendet (1*R*,2*S*)-Grandisol (**2**) und (4*S*)-*cis*-Verbenol (**3**) als Aggregationspheromon, um weitere Käfer beider Geschlechter anzuziehen und Bäume zu befallen (Abb. 2).<sup>[6]</sup> Die männlichen Plattkäfer *Cryptolestes ferrugineus* (Überfamilie: Cucujoidae) nutzen die Makrolide Cucujolid I (**4**) und II (**5**) um weitere Plattkäfer derselben Spezies anzulocken. Beide Verbindungen sind auch unter dem Namen Ferrulacton I (**4**) und II (**5**) bekannt.<sup>[7]</sup> Ferrulacton I (**4**) ist nicht nur ein Aggregationspheromon, sondern wirkt auch zusammen mit Phytol (**6**) und Hexahydrofarnesylaceton (**7**) als aphrodisierendes Pheromon des Tagfalters *Pieris rapae* (Kleiner Kohlweißling). Der Große Kohlweißling *Pieris brassicae* nutzt dagegen ein Homolog, Brassicalacton (**8**), ein um eine Isopren-Einheit erweitertes Ferrulacton I (**4**), das ebenfalls demselben

Zweck dient.<sup>[8]</sup> Auch kleinere Lactone wie das  $\gamma$ -Lacton Buibuilacton (**9**) werden als Signalübertrager genutzt, dass eine Komponente des Sexualpheromons der Blatthornkäfer der Gattung *Anomala* ist.<sup>[9]</sup> Das dieselben Signalmoleküle mit weiteren Verbindungen in einer Art eine andere Verhaltensänderung hervorrufen als in einer anderen zeigt das Beispiel von Ferrulacton I (**4**). Aber auch die Stereochemie spielt in einigen Fällen eine große Rolle. Phoracantholid I (**10**) und J (**11**) sind in der (*R*)-Konfiguration Abwehrverbindungen des Käfer *Phoracantha synonyma*,<sup>[10]</sup> während sie in (*S*)-Konfiguration in den Madagaskarfröschen *Mantidactylus multiplicatus* und *M. femoralis* eher als anziehende Pheromone wirken.<sup>[11,12]</sup>

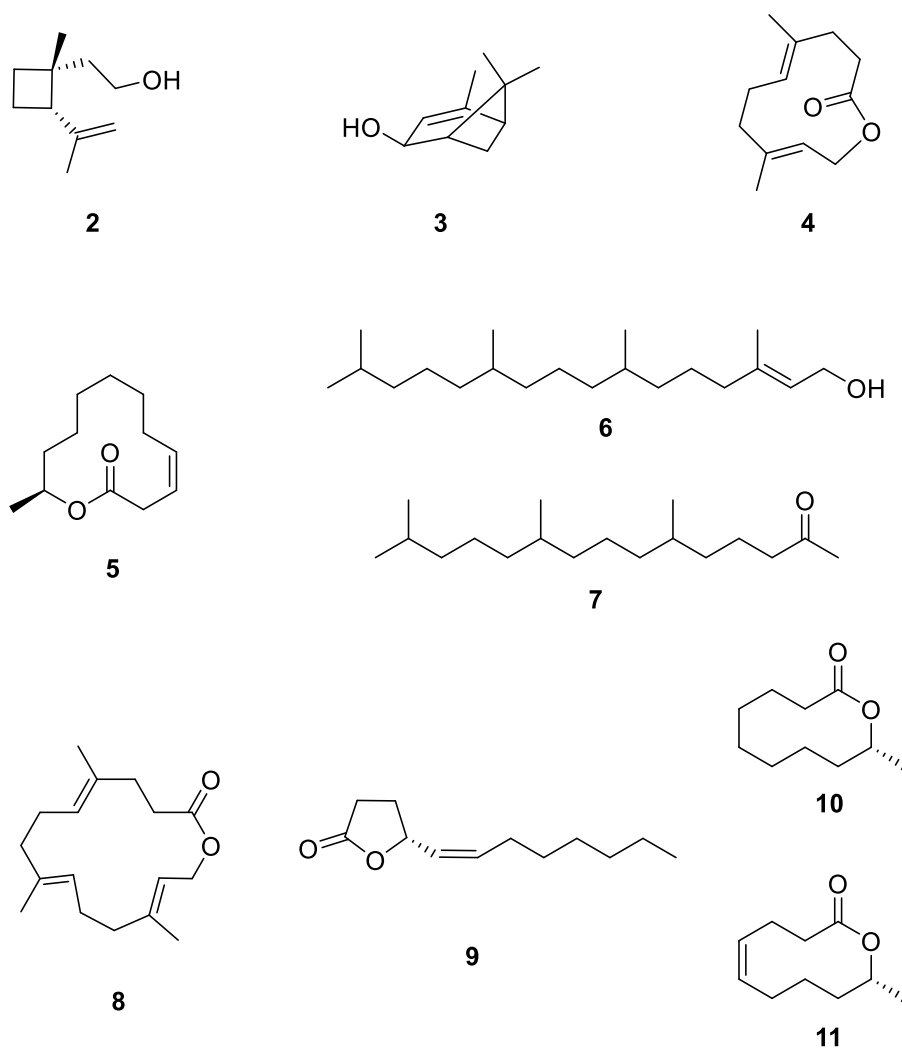


Abb. 2. Strukturen unterschiedlicher Pheromone von verschiedenen Insekten; **2**: (1*R*,2*S*)-Grandisol; **3**: (4*S*)-*cis*-Verbenol; **4**: Cucujolid I bzw. Ferrulacton I; **5**: Cucujolid II bzw. Ferrulacton II; **6**: (*E*)-Phytol; **7**: Hexahydrofarnesylaceton; **8**: Brassicalacton; **9**: Buibuilacton; **10**: Phoracantholid I; **11**: Phoracantholid J.

Für viele identifizierte Pheromone ist die detaillierte Biosynthese nicht genau bekannt, jedoch kann das Kohlenstoffgerüst einen Aufschluss auf die möglich ablaufende Biosynthese geben.<sup>[4]</sup> In einigen Organismen scheint diese recht flexibel ablaufen zu können. Cucujolid I (**4**)

wird beispielsweise aus dem Terpen (*E,E*)-Farnesol biosynthetisch hergestellt,<sup>[13]</sup> während Cucujolid II (**5**) aus der ungesättigten Fettsäure Ölsäure stammt.<sup>[14]</sup>

Ein wiederkehrendes Strukturmerkmal welches für die Kommunikation genutzt wird ist das makrozyklische Lacton. Der Vorteil der Verwendung von Lactonen anstatt der freien Hydroxysäuren liegt in den physikalischen Eigenschaften. Der Dampfdruck des Lactons steigt nach der Zyklisierung der Säure während der Siedepunkt sinkt. Lactone zeigen daher bessere Eigenschaften als flüchtige Signalüberträger. Die kurze biosynthetische Umwandlung von der Säure zum Lacton birgt den Vorteil, dass die Hydroxysäuren z.B. in Drüsen gespeichert werden können bis sie benötigt werden, dann zyklisieren und aufgrund ihrer geringeren Polarität gut durch lipophile Membranen transportiert werden können.<sup>[15]</sup> Ob die Lactone über die Fettsäure- oder Terpenbiosynthese gebildet werden, hängt vom produzierendem Organismus ab.

Generell sind Pheromone in Insekten aufgrund der Anzahl an unterschiedlichen Individuen, der Artenvielfalt und des wirtschaftlichen Aspekts am besten erforscht.<sup>[16]</sup> In Amphibien ist im Gegensatz zu den Insekten die chemische Kommunikation weitaus weniger untersucht. Der Hauptkommunikationsweg in Fröschen ist akustischer Natur, während der visuelle weniger genutzt wird.<sup>[17]</sup> Die erste in Amphibien identifizierte Verbindung, die eine pheromonale Aktivität zeigt, ist das Dekapeptid Sodefrin aus dem Schwanzlurch *Cynops pyrrhogaster*.<sup>[18]</sup> Ein noch größeres Peptidpheromon wird vom männlichem, australischen Baumfrosch *Litoria splendida* produziert und besteht aus 25 Aminosäuren (Abb. 3).<sup>[19]</sup> Splendiferin ist das erste Sexpheromon in der Ordnung der Froschlurche.<sup>[20]</sup> Vorteilhaft für die Frösche sind polare und wasserlösliche Pheromone, da bei vielen Fröschen die Paarung und das anschließende laichen an aquatischen Umgebungen gebunden sind.

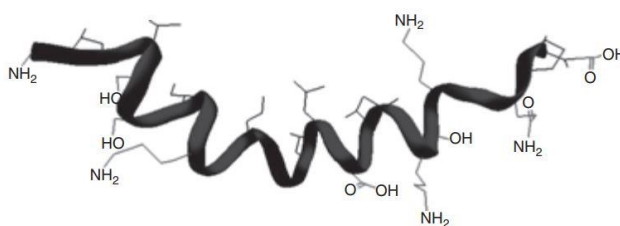


Abb. 3. Das Peptidpheromon Splendiferin aus dem australischem Baumfrosch *Litoria splendida*.<sup>[19]</sup>

Neben den nicht flüchtigen Pheromonen ist bekannt, dass es flüchtige Verbindungen gibt, die das Verhalten von Fröschen beeinflussen. Der neuseeländische Hamilton Frosch *Leiopelma hamiltoni* zeigt in Versuchen, dass er von sich selbst markierte Papiertücher favorisiert im Vergleich zu Papiertüchern von Fröschen, die nicht aus demselben Gebiet stammen.<sup>[21]</sup> Die aust-

ralischen Bibronkröten *Pseudophryne bibronii* können durch chemische Verbindungen Artgenossen erkennen und lokalisieren.<sup>[22]</sup> Welche Verbindungen in beiden Froscharten genutzt werden ist jedoch nicht bekannt.

Anders verhält es sich mit den madagassischen Mantellid Fröschen, dessen flüchtige Substanzen zur Kommunikation von Poth erstmals identifiziert wurden und im Kapitel 3.1 genauer dargestellt werden.<sup>[11]</sup> Eine weitere Froschfamilie die ebenfalls flüchtige Verbindungen zur Paarungsfindung nutzt sind die afrikanischen Riedfrösche, die Hyperoliidae. Während der Paarungsrufe der Männchen dehnt sich ihre Schallblase auf und die darauf sich befindende Gulardrüse stößt flüchtige Verbindungen an die Umgebung ab.<sup>[17]</sup> Analysen der Kehldrüsenextrakte von *Hyperolius kiuvensis* und *Hyperolius cinnamomeoventris* durch Peram ergaben durch Literaturvergleich der Massenspektren jeweils die beiden Terpene 2-Epi-(*E*)- $\beta$ -caryophyllen (**12**) und  $\alpha$ -Himachalen (**13**) (Abb. 4).<sup>[17,23]</sup> Menke konnte im letzterem Drüsenextrakt weitere Verbindungen identifizieren und durch Synthese verifizieren. Neben dem Alkohol Amorph-4-en-10 $\beta$ -ol (**14**) konnte er das Makrolid Frogolid (**15**) aufklären, welches auch in den Mantellid Fröschen zu finden ist.<sup>[24,25]</sup>

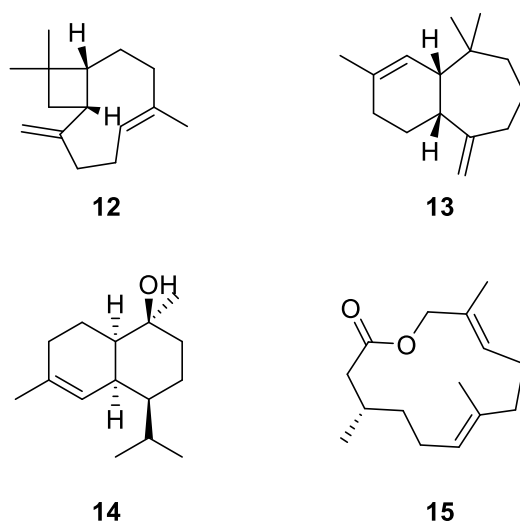


Abb. 4. Flüchtige Verbindungen der Kehldrüsenextrakte der Riedfrösche (Hyperoliidae); **12**: 2-Epi-(*E*)- $\beta$ -caryophyllen; **13**:  $\alpha$ -Himachalen; **14**: Amorph-4-en-10 $\beta$ -ol; **15**: Frogolid.

Noch ausstehende biologische Tests mit Tieren müssen zeigen, wie genau die Funktionsweise der identifizierten Verbindungen ist.



## 2. Zielsetzung

Diese Arbeit umfasst zwei Themenschwerpunkte, die allgemein in der Identifizierung und Synthese neuartiger Naturstoffe liegt.

Der erste Schwerpunkt konzentriert sich auf die Analyse von Femoraldrüsenextrakten der Madagaskarfrösche und der Drüsenextrakte der Stromschnellenfrösche. Dabei sollen die enthaltenen, bekannten Verbindungen identifiziert und unbekannte Strukturen mittels spektrometrischen und spektroskopischen Methoden aufgeklärt werden. Diese sollen dann mittels Synthese verifiziert werden und im Idealfall soll die absolute Konfiguration durch stereoselektive Synthese bestimmt werden. Der dadurch entstehende Zugang zu biologischen Material kann in Tierversuchen zur Aufklärung ihrer Rolle in der chemischen Kommunikation dienen.

Im zweiten Themenschwerpunkt soll die absolute Konfiguration eines bereits aus der Arbeitsgruppe identifizierten männlichen Pheromons der parasitären Wespe *Urolepis rufipes* durch eine enantioselektive Synthese bestimmt werden. Nach Fertigstellung soll die Verbindung an weiblichen Wespen getestet werden.



### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Die Duftchemie der Mantellid Frösche

Bei den Mantellid Fröschen handelt es sich um eine artenreiche, auf Madagaskar endemische Familie. Gemein ist den Mantellid Fröschen, dass die Männchen der Unterfamilie Mantellinae Femoraldrüsen auf der Rückseite ihrer Hinterbeine besitzen (Abb. 5).

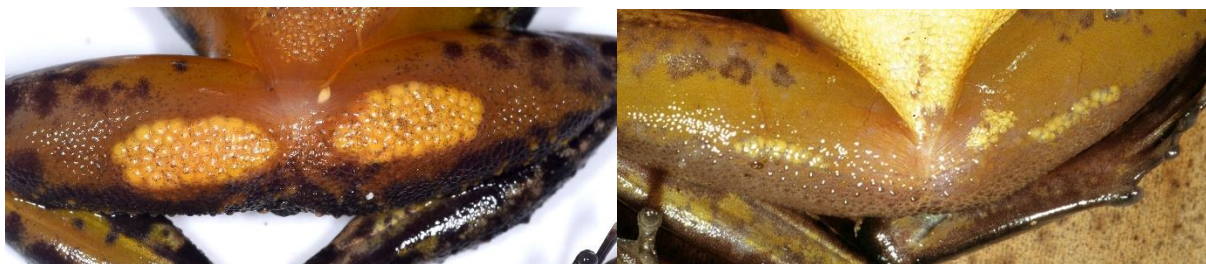


Abb. 5. Femoraldrüsen auf den Hinterbeinen von *Gephyromantis pseudoasper* (links) und *Gephyromantis luteus* (rechts).

Diese Drüsen wurden bereits von einigen Arten der Mantellinae in unserer Arbeitsgruppe untersucht. Aufgrund ihrer Position und des geschlechtsspezifischen Auftretens wurde vermutet, dass die Drüsen eine Funktion für die Fortpflanzung haben können. Poth identifizierte und verifizierte im Femoraldrüsenextrakt von *Mantidactylus multiplicatus* die beiden Verbindungen (*R*)-8-Methyl-2-nonanol (**16**) und Phoracantolid J (**11**) (Abb. 6). Beide Verbindungen riefen in einem Biotest mit konspezifischen Individuen eine erhöhte Aktivität und Bewegung in Richtung der Duftquelle hervor, wodurch auf pheromonale Aktivität der Verbindungen geschlossen werden kann. Die genaue Funktion ist aber immer noch unklar.

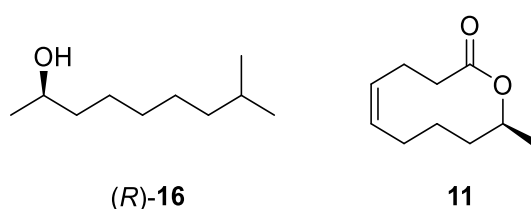


Abb. 6. Erste identifizierte flüchtige Verbindungen, die in *Mantidactylus multiplicatus* zur Kommunikation verwendet werden.

Um weitere Erkenntnisse über die flüchtigen Verbindungen zu erhalten, wurden im Arbeitskreis die Femoraldrüsen verschiedener Arten der Mantellinae untersucht. Es zeigte sich, dass die Extrakte oft ein Bouquet vieler flüchtigen Verbindungen sind, die insbesondere sekundäre Alkohole und Makrolide aufweisen. Die makrozyklischen Lactone unterscheiden sich in ihrer Ringgröße von 10- bis 14-gliedrigen Ringen, der Anzahl an Methylsubstituenten und der Unsattheit des Ringes. In Abbildung 7 ist eine repräsentative Auswahl an Makroliden dargestellt, die in verschiedenen Mantellid Fröschen identifiziert worden sind.

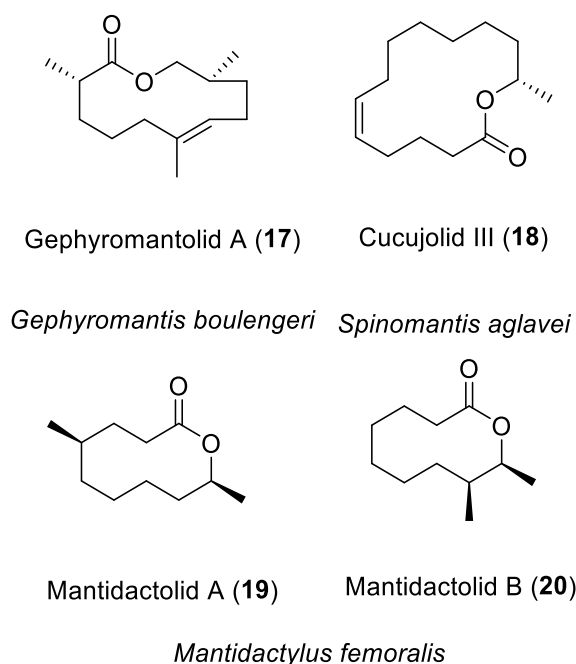
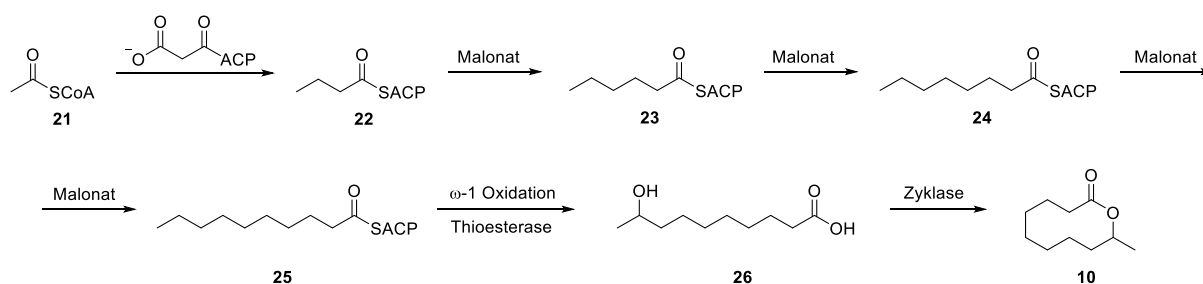


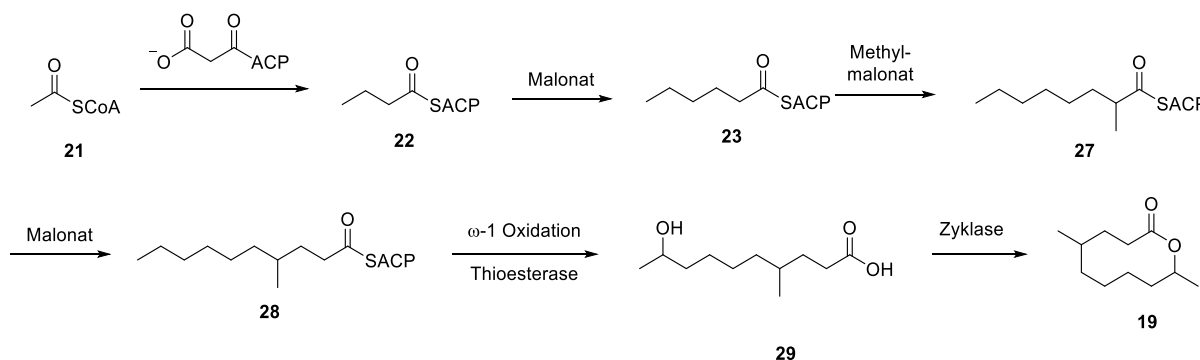
Abb. 7. Repräsentative Auswahl an flüchtigen Makroliden in verschiedenen Mantellid Fröschen.

Bisherige Erkenntnisse lassen vermuten, dass die Zusammensetzung der Femoraldrüsensekrete durch *de-novo*-Biosynthese der Makrolide bestimmt wird.<sup>[23]</sup> Generell scheint die Biosynthese sehr flexibel, da Peram in einem Femoraldrüsenextrakt von *Gephyromantis moseri* alle nach der Fettsäurebiosynthese schlüssigen Methylsubstituierten 11-Dodecanolide (2-Methyl-11-Dodecanolid, 4-Methyl-11-Dodecanolid, 6-Methyl-11-Dodecanolid, 8-Methyl-11-Dodecanolid, 10-Methyl-11-Dodecanolid) identifiziert.<sup>[26]</sup> Ebenso konnten in *Mantidactylus femoralis* neben den sekundären Alkoholen auch die entsprechenden Ketone gefunden werden.<sup>[12]</sup> Die Biosynthese der methylverzweigten 11-Dodecanolide beruht auf der Fettsäurebiosynthese die auch in vielen anderen Makroliden zum Tragen kommt.<sup>[12,23]</sup> Am Beispiel von Phoracantholid I (**10**) ist dies in Schema 1 erläutert. Acetyl-Coenzym A (**21**) dient als Starteinheit, die durch Kondensationsreaktionen mit Malonat um eine C<sub>2</sub>-Einheit erweitert wird. Die iterative Kondensationsreaktion von Malonat bildet den Vorläufer **25**, der nach ω-1 Oxidation und Hydrolyse mittels einer Thioesterase die freie Säure mit sekundärem Alkohol **26** bildet. Nach Zyklisierung wird Phoracantholid I (**10**) gebildet.<sup>[27]</sup>



Schema 1. Biosynthese von Phoracantholid I (**10**) nach der Fettsäurebiosynthese.

Methylverzweigte Makrolide wie Mantidactolid A (**19**) entstehen durch den Einbau von Methylmalonat statt Malonat (Schema 2). Die Biosynthese beginnt zunächst gleich wie bei Phoracantholid I (**10**) (Schema 1). Der Einbau von Methylmalonat statt Malonat führt zu einer Methylverzweigung, sodass Vorläufer **27** gebildet wird. Ein weiterer Einbau von Malonat und der folgenden  $\omega$ -1 Oxidation und Hydrolyse liefert nach einer Zyklisierung Mantidactolid A (**19**).<sup>[27]</sup> Dies erklärt das Vorkommen von Makroliden mit Methylverzweigungen an geraden Kohlenstoffatomen.<sup>[12]</sup>



Schema 2. Biosynthese von Mantidactolid A (**19**) nach der Fettsäurebiosynthese.

Das kürzlich von Menke identifizierte Makrolid Frogolid (**15**) taucht in vielen verschiedenen Familien der Mantellid Frösche und in den afrikanischen Riedfröschen *Hyperolius* auf und stammt hingegen wohl aus der Terpenbiosynthese.<sup>[25]</sup>

## 3.2 Flüchtige Verbindungen der Mantellidae

Zunächst wurden die Femoraldrüsen verschiedener Arten der Gattungen *Blommersia*, *Gephyromantis*, *Guibemantis*, *Mantidactylus* und *Mantella* analysiert. Dafür wurden die Femoraldrüsen in Dichlormethan extrahiert und per GC/MS vermessen. In den folgenden Kapiteln werden einige der untersuchten Extrakte genauer vorgestellt, die hinsichtlich ihrer Bestandteile nur eine oder zwei Verbindungen aufweisen. Im Anschluss wird eine Übersicht aller flüchtigen Verbindungen der verschiedenen Arten der Mantellid Frösche dargestellt.

### 3.2.1 *Gephyromantis pseudoasper*

*Gephyromantis pseudoasper* gehört zu der Untergattung der *Gephyromantis* *Phylacomantis* und ist im Nord-Osten und -Westen Madagaskars beheimatet. Die Männchen (33–34 mm) erreichen eine ähnliche Größe wie die Weibchen (32–34 mm). Die Männchen rufen während der Tages- und Nachtzeit, wobei die intensivsten Rufe während der Dämmerung am Morgen zu hören sind. Während der Rufe sitzen die Männchen am Boden oder auf erhöhten Ebenen wie z.B. Bäumen. Ein Exemplar von *Gephyromantis pseudoasper* ist in Abbildung 8 dargestellt.<sup>[28]</sup>



Abb. 8. *Gephyromantis pseudoasper* (Foto: M. Vences).

Das Gaschromatogramm des Femoraldrüsenextraktes von *Gephyromantis pseudoasper* ist in Abbildung 9 dargestellt und zeigt die Verbindung **A** als dominante Verbindung.

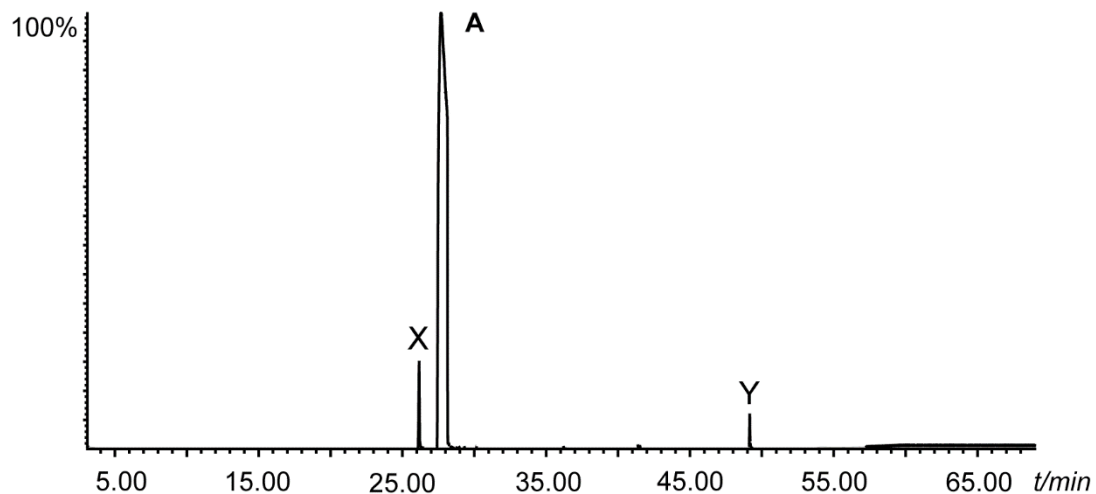


Abb. 9. Totalionenstromchromatogramm des Femoraldrüsenextraktes von *Gephyromantis pseudoasper*. X: Benzocain, Betäubungsmittel; Y: Squalen

Bei den beiden Spurenkomponenten, die vor und nach der Hauptverbindung **A** eluieren, handelt es sich bei ersterem um Benzocain, dass für die Frösche bei der Entnahme der Femoraldrüsen als Anästhetikum genutzt wird. Die zweite Nebenverbindung ist Squalen.

Das Massenspektrum der Hauptverbindung **A** ist in Abbildung 10 dargestellt. Es weist ein Molekülion bei  $m/z$  222 auf, welches einer Molekülformel von  $C_{14}H_{22}O_2$  entspricht, die durch hochaufgelöste Massenspektroskopie (HRMS) bestimmt wurde (exp.:  $m/z$  222.16143, berechn.: 222.16198).

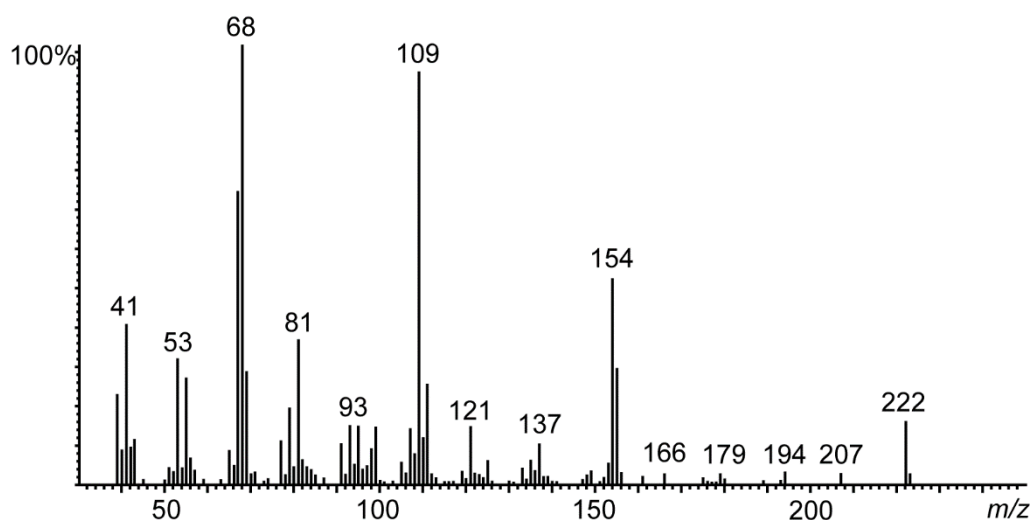


Abb. 10. EI-Massenspektrum der Hauptverbindung **A** des Extrakts von *Gephyromantis pseudoasper*.

Eine erste Analyse des Massenspektrums deutet anfangs darauf hin, dass es sich bei der Hauptverbindung **A** eventuell nicht um ein Makrolid handeln sollte. Die charakteristischen Molekülonen  $m/z$  60, 73 und 162 ( $M-60$ ) fehlen ebenso wie die Abspaltung von einem bzw. zwei Wassermolekülen.<sup>[29]</sup>

Erfreulicherweise enthielt das Extrakt Hauptverbindung **A** in hoher Konzentration, sodass dieses per NMR analysiert werden konnte. In Tabelle 1 sind die NMR-Daten aufgelistet.

Tabelle 1. NMR-Daten der unbekannten Hauptverbindung **A** mit  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$  COSY und HMBC Korrelationen, gemessen in  $\text{C}_6\text{D}_6$  (600 MHz und 150 MHz für  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR).

Atom Nr.	$^1\text{H}$	$^{13}\text{C}$	$^1\text{H}$ , $^1\text{H}$ COSY	HMBC
1	-	176.1 ( $\text{C}_q$ )	-	2, 3, 11, 12
2	2.27-2.22 (m)	40.5 ( $\text{CH}$ )	3, 12	3, 4, 12
3	1.83-1.77 (m)	33.6 ( $\text{CH}_2$ )	2, 3, 4	4, 12
	1.46 (qt)			
4	2.13-2.06 (m)	26.7 ( $\text{CH}_2$ )	3, 4, 5, 13	2, 3, 5
	1.94-1.91 (m)			
5	5.16 (tt)	127.5 ( $\text{CH}$ )	4, 13	3, 4, 7, 13
6	-	132.6 ( $\text{C}_q$ )	-	4, 7, 8, 13
7	1.98-1.95	39.7 ( $\text{CH}_2$ )	8	5, 8, 13
8	2.03-1.97 (m)	24.3 ( $\text{CH}_2$ )	7, 8, 9	7
	1.91-1.87 (m)			
9	5.54-5.52 (m)	131.7 ( $\text{CH}$ )	8, 14	7, 8, 11, 14
10	-	132.1 ( $\text{C}_q$ )	-	8, 11, 14
11	4.85 (d)	68.6 ( $\text{CH}_2$ )	11, 14	9, 14
	4.04 (d)			
12	1.07 (d)	18.0 ( $\text{CH}_3$ )	2	3
13	1.41 (t)	15.0 ( $\text{CH}_3$ )	4, 5	5, 7
14	1.54 (d)	15.4 ( $\text{CH}_3$ )	9, 11	9, 11

Aus den NMR-Daten in Tabelle 1 wurde ein Strukturvorschlag postuliert, bei dem es sich entgegen vorheriger Annahme um ein 11-gliedriges Makrolid, mit zwei Doppelbindungen und drei

Methylgruppen handelt. Die  $^1\text{H},^1\text{H}$  COSY und HMBC Korrelationen auf dem der Strukturvorschlag basiert, sind der Abbildung 11 zu entnehmen.

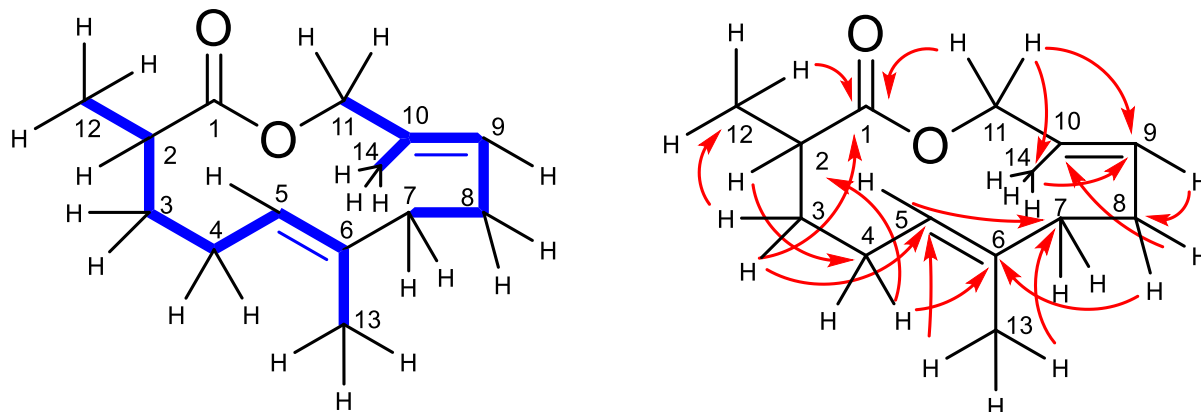


Abb. 11.  $^1\text{H},^1\text{H}$  COSY (links) und HMBC (rechts) Korrelationen der Hauptverbindung **A** des Extraktes von *Gephyromantis pseudoasper*.

Der Übersicht halber werden in der Abbildung des HMBC nur die Schlüsselkorrelationen dargestellt. Alle weiteren Korrelationen sind der Tabelle 1 zu entnehmen. Die chemische Verschiebung von Atom 1 (176.1 ppm) entspricht der einer Ester-Carbonylgruppe, welche mit den Protonen H-2, H-3, H-11 und H-12 im HMBC Spektrum korreliert. Das benachbarte Kohlenstoffatom 2 besitzt die dazu entsprechende Verschiebung von 40.5 ppm. Des Weiteren kann auch das Atom 11 mit der Verschiebung von 68.6 ppm dem Nachbaratom des Sauerstoffs zugeordnet werden. Die benachbarten Atome 3 und 4 können durch die  $^1\text{H},^1\text{H}$  COSY Korrelationen zwischen den Protonen H-2, H-3 und H-4 und der HMBC Korrelationen zwischen H-2 und C-4 zugewiesen werden. Die Kohlenstoffatome 5 (127.5 ppm) und 6 (132.6 ppm) sowie 9 (131.7 ppm) und 10 (132.1 ppm) liegen im Verschiebungsbereich von olefinischen Kohlenstoffen. Da das Proton H-4 mit dem olefinischen Proton H-5 im  $^1\text{H},^1\text{H}$  COSY korreliert, sowie H-3 im HMBC mit C-5, liegt die erste Doppelbindung an Position 5. Die der Doppelbindung benachbarten Kohlenstoffatome 7 und 8 können durch die Korrelation im HMBC von H-5 zu C-7 und H-8 zu C-6 zugeordnet werden. Die zweite Doppelbindung liegt an Position 9, aufgrund der Korrelation von H-8 zu H-9 im  $^1\text{H},^1\text{H}$  COSY und der Korrelation von H-7 zu C-9, H-8 zu C-10 und H-9 zu C-8 im HMBC. Es zeigt sich weiterhin, dass die quartären Kohlenstoffatome 6 und 10 mit jeweils einer Methylgruppe (Atome 13 und 14) substituiert sind, welches durch die Korrelation von H-13 mit C-5 und H-14 mit C-9 im HMBC zu erklären ist. Auch Kohlenstoffatom 2 trägt eine Methylgruppe (Atom 12,  $^1\text{H},^1\text{H}$  COSY Korrelation H-2 zu H-12). Kohlenstoffatom 11 kann durch die HMBC Korrelation von H-11 zu C-9 und C-14 zugewiesen werden. Bei beiden Doppelbindungen handelt es sich um *E*-Konfigurationen. Dies kann anhand mehrerer Faktoren festgemacht werden. Zum einen korrelieren die Protonen H-13 und H-14, beider Methylgruppen, durch den Raum im NOESY Spektrum. Dies ist auch bei den Protonen H-9



und H-11 zu erkennen, welches nur möglich ist, wenn es sich um eine *E*-Doppelbindung handelt (Abb. 12).

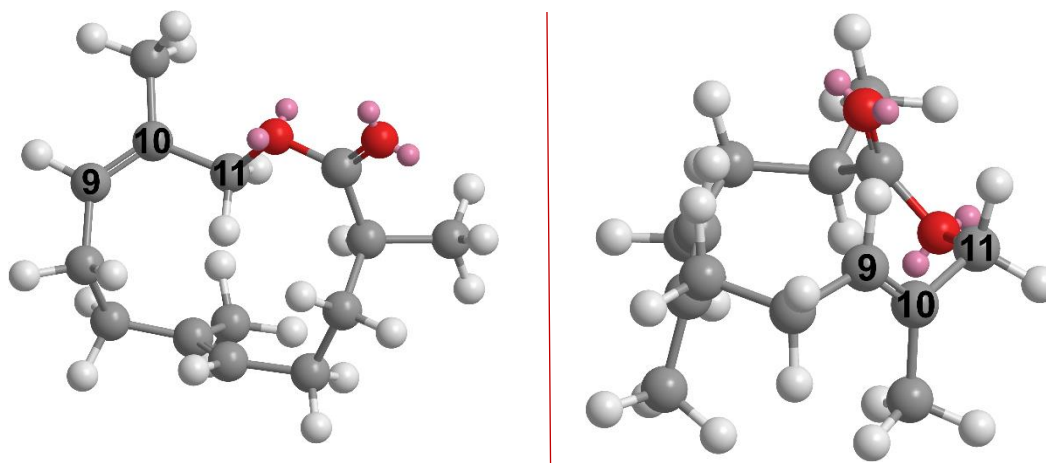


Abb. 12. 3D-Modell von Hauptverbindung **A**, erstellt mittels Chem3D. Links: Konfiguration bei 5*E*,9*Z*-Doppelbindung; Rechts: Konfiguration bei 5*E*,9*E*-Doppelbindung.

Weiterhin würde Atom C-6 eine höhere chemische Verschiebung aufweisen, wenn es sich bei der Doppelbindung an Position 5 um eine *Z*-Konfiguration handelt. Eine NMR-Vorhersage berechnet mit ACD Labs zeigt, dass eine *E*-Konfiguration eine Verschiebung von 133.3 ppm aufweisen würde, während diese bei einer *Z*-Konfiguration bei 136.2 ppm liegen würde. Natürlich muss eine Synthese den postulierten Strukturvorschlag verifizieren.

Zeitgleich identifizierte Röpke dieselbe Verbindung **A** in einem Drüsensekret von *Hyperolius viridiflavus*, einem Frosch, der zu der Familie der Hyperoliidae gehört, den afrikanischen Riedfröschen. Er entwickelte den gleichen Strukturvorschlag auf Grund von MS-Daten und bestätigte ihn durch eine racemische Synthese.<sup>[30]</sup> Strukturell ähnelt die Hauptverbindung **A**, der von Gephyromantolid A (**17**), die bereits von Poth in der Spezies *Gephyromantis boulengeri* charakterisiert wurde (Abb. 13).<sup>[11]</sup>

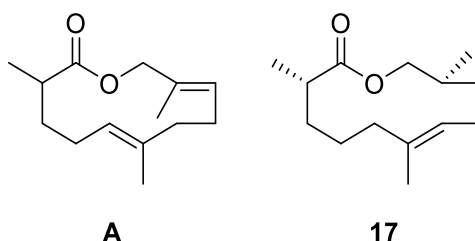


Abb. 13. Hauptverbindung **A**, identifiziert in *Gephyromantis pseudoasper* und von Poth identifiziertes Gephyromantolid A (**17**) in *Gephyromantis boulengeri*.<sup>[11]</sup>

Hauptverbindung **A** wurde nun als Gephyromantolid B (**30**) bezeichnet. Durch eine ausstehende enantioselektive Synthese kann die absolute Konfiguration von Gephyromantolid B (**30**) in *Gephyromantis pseudoasper* bestimmt werden und verglichen werden, ob es sich im Sekret

von *Hyperolius viridiflavus* um dieselbe Konfiguration handelt. Es scheint, dass Gephyromantolid B (**30**) aus der Terpenbiosynthese stammt, da es die entsprechende Methylgruppe und Doppelbindung aufweist.

In einigen untersuchten Femoraldrüsenextrakte konnte Gephyromantolid B (**30**) nachgewiesen werden. Die Arten finden sich in Tabelle 2.

Tabelle 2. Mantellid Frösche, deren Femoraldrüsenextrakte Gephyromantolid B (**30**) enthalten.

Arten	Konzentration
<i>Gephyromantis leucomaculatus</i>	xxx
<i>Gephyromantis sp. aff. rivicola</i>	xx
<i>Gephyromantis granulatus</i>	xxx
<i>Gephyromantis corvus</i>	xxx
<i>Gephyromantis tandroka</i>	x
<i>Guibemantis sp. aff. bicalcaratus „variabilis“</i>	x
<i>Guibemantis liber</i>	0
<i>Guibemantis flavobrunneus</i>	x
<i>Mantidactylus sp. aff. femoralis „simpona“</i>	xx

relative Konzentration: 30-100% = xxx; 10-30% = xx; 1-10% = x; in Spuren <1% = 0

In einigen *Gephyromantis* Arten ist Gephyromantolid B (**30**) in hoher Konzentration zu finden, lediglich in *Gephyromantis pseudoasper* ist es die einzige Verbindung. In allen weiteren Extrakten traten andere Makrolide wie Phoracantholid J (**11**), wie auch Fettsäureester auf. Weitere Details der genauen Zusammensetzung der Extrakte zeigt Kapitel 3.2.5.

### 3.2.2 *Gephyromantis luteus*

*Gephyromantis luteus* lebt im nordöstlichen Regenwald von Madagaskar. Die Weibchen dieser Art erreichen eine Körpergröße von 41–47 mm, während die Männchen mit 36–43 mm etwas kleiner sind. Sie besitzen zudem eine schwarzgefärbte kehlständige Schallblase und kleine, jedoch sichtbare Femoraldrüsen (s. Abb. 5). Tagsüber leben die Frösche am Boden, wo sie sich von trockenen Blättern kaum abzeichnen. Während der Nacht rufen die männlichen Frösche in 1–2 m Höhe an Pflanzen, in größerem Abstand von weiteren männlichen Individuen. Ein Exemplar von *Gephyromantis luteus* ist in Abbildung 14 dargestellt.<sup>[28]</sup>



Abb. 14. *Gephyromantis luteus* (Foto: M. Vences).

### 3.2.2.1 Analyse des Femoraldrüsenextraktes

Das Femoraldrüsenextrakt von *Gephyromantis luteus* weist nur zwei Verbindungen auf, wie im Totalionenstromchromatogramm (Abb. 15) zu sehen ist.

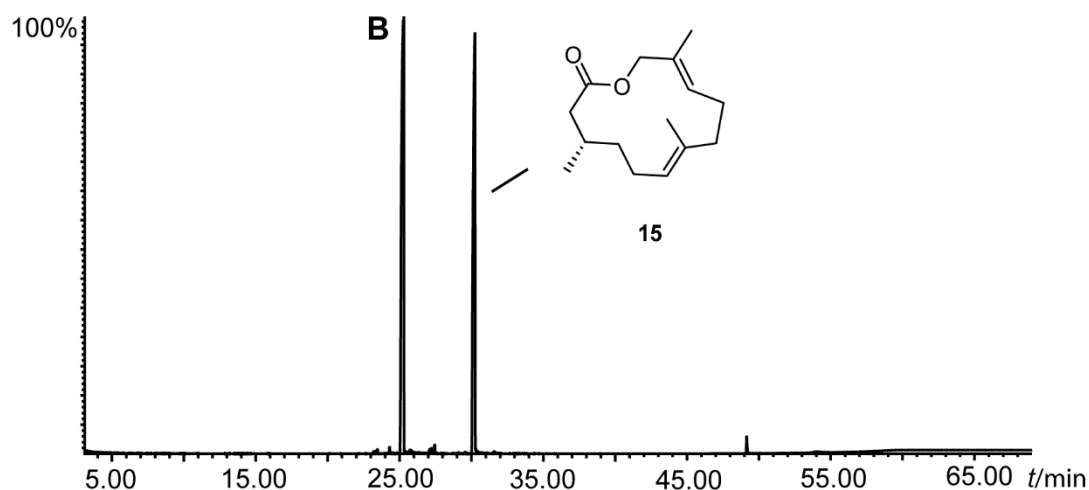


Abb. 15. Totalionenstromchromatogramm des Femoraldrüsenextraktes von *Gephyromantis luteus*.

Bei der ersten Hauptverbindung **B** handelt es sich um eine bisher nicht bekannte Verbindung, dessen Massenspektrum in Abbildung 16 dargestellt ist. Bei der zweiten Verbindung handelt es sich um Frogolid (**15**), ein terpenartiges Makrolid, dass von Menke bereits strukturell aufgeklärt und in verschiedenen Gattungen der Mantellidae und Hyperoliidae identifiziert wurde.<sup>[25]</sup>

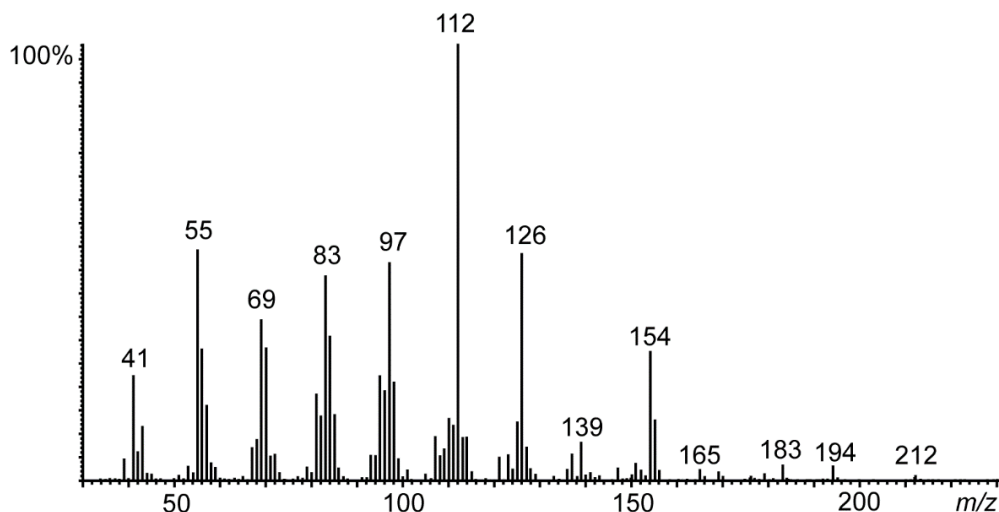


Abb. 16. EI-Massenspektrum der Hauptverbindung **B** des Extraktes von *Gephyromantis luteus*.

Die hochaufgelöste Molekülmasse der unbekannten Verbindung **B** zeigt ein Molekülion von  $m/z$  212.17745, welches einer Summenformel von  $C_{13}H_{24}O_2$  (berechn.: 212.17763) entspricht. Da das Massenspektrum dem von anderen Frosch Makroliden ähnelt, jedoch keine Übereinstimmung mit Retentionsindices gefunden wurde,<sup>[26]</sup> wurde eine Mikrohydrierung durchgeführt, um weitere strukturelle Informationen zu erhalten. Das Massenspektrum veränderte sich nicht, wodurch auf ein gesättigtes System geschlossen werden konnte. Fragmentierungen von  $m/z$  194 ( $M - 18$ ) und  $m/z$  176 ( $M - 18 - 18$ ) und deuten auf ein Makrolid, wobei die charakteristischen Ionen  $m/z$  60, 73 und  $M - 60$  kaum sichtbar sind.<sup>[29]</sup>

Da ein zweites Extrakt von *Gephyromantis luteus* ebenso beide Hauptverbindungen enthielt, konnte nach Vereinigung beider Extrakte eine NMR Analyse durchgeführt werden. Ein Abgleich mit den NMR-Daten (Abb. 17) von Frogolid (**15**)<sup>[25]</sup> und dem Femoraldrüsenextrakt, ermöglichte die Zuordnung der Signale, die der unbekannten Verbindung **B** entsprechen.

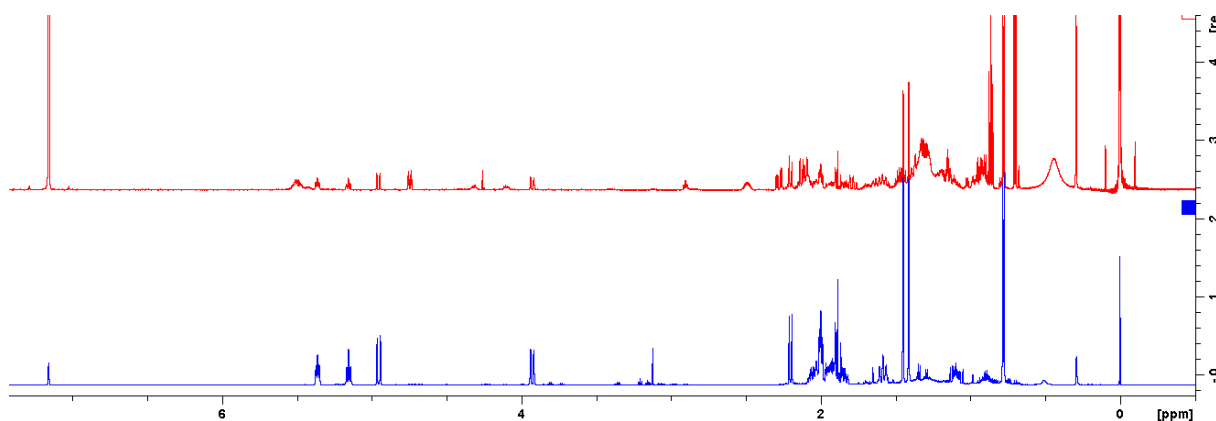


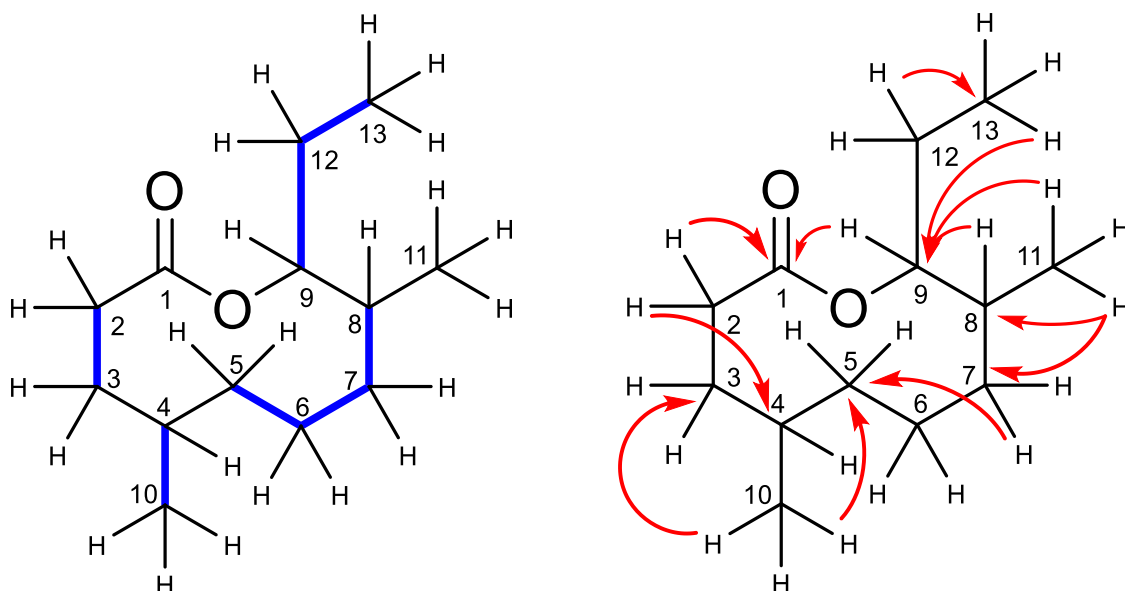
Abb. 17.  $^1H$ -NMR Spektrum von synthetischem Frogolid (**15**) (blau, 400 MHz) und Femoraldrüsenextrakt von *Gephyromantis luteus* (rot, 600 MHz) in  $C_6D_6$ .

Die NMR-Daten der Hauptverbindung **B**, zusammen mit den  $^1H$ , $^1H$  COSY und HMBC Korrelationen sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3. NMR-Daten der Hauptverbindung **B** mit  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$  COSY und HMBC Korrelationen, gemessen in  $\text{C}_6\text{D}_6$  (600 MHz für  $^1\text{H}$ - und 150 MHz für  $^{13}\text{C}$ -NMR).

Atom Nr.	$^1\text{H}$	$^{13}\text{C}$	$^1\text{H}$ , $^1\text{H}$ COSY	HMBC
1	-	172.3 ( $\text{C}_\text{q}$ )		2, 9
2	2.28 (ddd, $J = 16.8, 5.9, 2.6$ Hz) 2.14-2.09 (m)	35.1 ( $\text{CH}_2$ )	2, 3	3
3	1.78 (m), 0.98 (m)	28.1 ( $\text{CH}_2$ )	2	2, 10
4	1.47 (m)	33.7 ( $\text{CH}$ )	10	2, 3, 10
5	1.37 (m), 1.16 (m)	28.4 ( $\text{CH}_2$ )	6	6, 7, 10
6	1.63 (m), 1.15 (m)	18.7 ( $\text{CH}_2$ )	5	5, 7
7	1.37 (m), 1.14 (m)	31.6 ( $\text{CH}_2$ )	6, 8	11
8	1.19 (m)	29.5 ( $\text{CH}$ )		11
9	4.75 (dt, $J = 11.0, 2.9$ Hz)	81.5 ( $\text{CH}$ )	12	7, 8, 11, 13
10	0.78 (d, $J = 6.7$ Hz)	20.3 ( $\text{CH}_3$ )	4	5
11	0.70 (d, $J = 7.0$ Hz)	17.9 ( $\text{CH}_3$ )	-	7
12	1.46 (m), 1.31 (m)	19.9 ( $\text{CH}_2$ )	9, 13	13
13	0.86 (t, $J = 7.4$ Hz)	11.0 ( $\text{CH}_3$ )	12	9, 12

Aus den in Tabelle 3 erhaltenen NMR-Daten wurde für Hauptverbindung **B** ein 10-gliedriges Makrolid mit folgenden Strukturmerkmalen postuliert: zwei Methylgruppen in Position 4 und 8, sowie einer Ethylgruppe in Position 9. Die durch die 2D-Spektren postulierte Struktur ist mit den zugehörigen  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$  COSY und HMBC Korrelationen in Abbildung 18 schematisch skizziert.


 Abb. 18. Schlüsselkorrelationen von  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$  COSY (links) und HMBC (rechts) für die unbekannte Verbindung **B** aus dem Femoraldrüsenextrakt von *Gephyromantis luteus*.

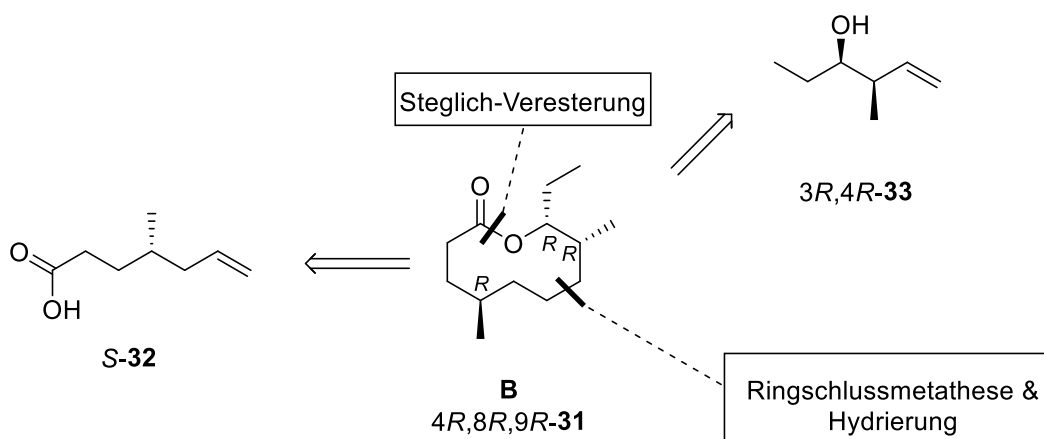
Die Kohlenstoff-Verschiebung von C-1 (172.3 ppm) entspricht der einer Ester-Carbonylgruppe, welche mit den Protonen H-2 und H-9 im HMBC korreliert. C-2 besitzt eine Verschiebung (35.1 ppm), die einer  $\alpha$ -ständigen  $\text{CH}_2$ -Gruppe einer Ester-Carbonylgruppe entspricht und korreliert

im  $^1\text{H},^1\text{H}$  COSY mit H-3 und im HMBC mit C-4, welches wiederum mit einer Methylgruppe (C-10) substituiert ist. H-10 korreliert im HMBC mit den Nachbarn C-3 und C-5. Die folgenden zwei Methylengruppen C-6 (18.7 ppm) und C-7 (31.6 ppm) können durch die  $^1\text{H},^1\text{H}$  COSY Korrelationen und der HMBC Korrelation von H-7 zu C-5 zugeordnet werden. C-8 (29.5 ppm) ist mit der Methylgruppe C-11 substituiert, welches durch die HMBC Korrelation von H-11 zu C-7, C-8 und C-9 zu erklären ist. Die chemische Verschiebung von C-9 (81.5 ppm) entspricht der eines direkt zum Sauerstoff benachbarten Kohlenstoffatoms, wobei diese im Vergleich zu bisher bekannten Makroliden Tieffeld verschoben ist.<sup>[12]</sup>  $^1\text{H},^1\text{H}$  COSY Korrelationen von H-9 zu H-12 und die HMBC Korrelation von H-13 zu C-9 zeigen, dass C-9 mit einer Ethylgruppe substituiert ist, wodurch die Tieffeld-Verschiebung im Vergleich zu einem Methylsubstituenten zu erklären ist.

### 3.2.2.2 Strukturverifizierung durch enantioselektive Synthese

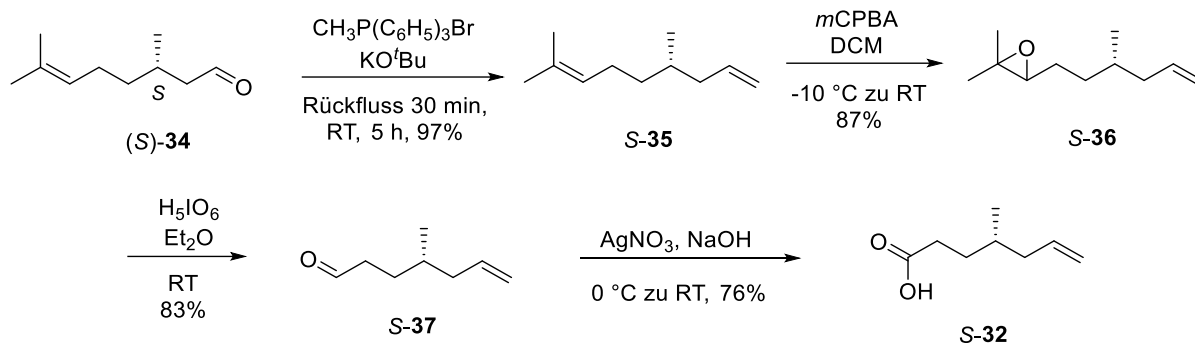
Um den Strukturvorschlag des Makrolids zu verifizieren, wurde eine enantioselektive Synthese geplant. Einfach zugängliche stereoselektiv hergestellte Bausteine sollten einen Zugang zu verschiedenen Stereoisomeren des Makrolids ermöglichen.

Hierfür sollte das Makrolid **4*R*,8*R*,9*R*-31** durch eine Ringschlussmetathese und folgende Hydrierung hergestellt werden (Schema 3). Das dafür benötigte Dien sollte durch eine Steglich-Veresterung aus der chiralen Säure **S-32** und dem chiralen Homoallylalkohol **3*R*,4*R*-33** erhalten werden. Die Säure **S-32** ist auf das kommerziell erhältliche (*S*)-Citronellal (**34**) zurückzuführen, welches auch als (*R*)-Enantiomer erhältlich ist. Der Homoallylalkohol **3*R*,4*R*-33** sollte durch eine stereoselektive Aldolreaktion mit Hilfe eines chiralen Auxiliars hergestellt werden.



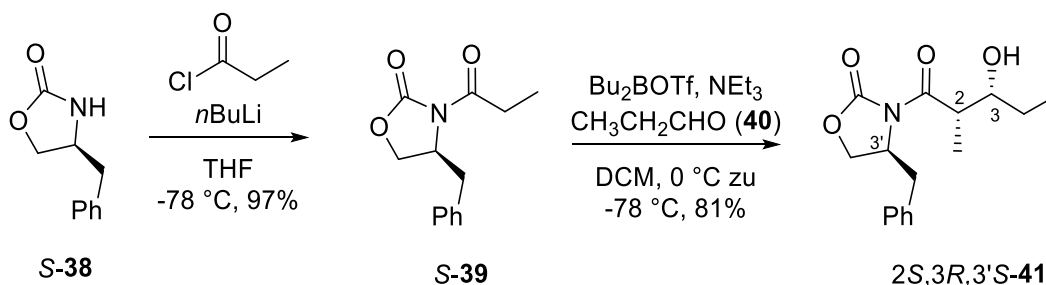
Schema 3. Retrosynthetische Analyse für eine enantioselektive Synthese des Makrolids **4*R*,8*R*,9*R*-31**. (*S*)-Citronellal (**34**) wurde in einer Wittig-Reaktion mit Methyltriphenylphosphoniumbromid und Kalium-*tert*-butanolat zum Alken **S-35** umgesetzt (Schema 4).<sup>[31]</sup> In der folgenden regioselektiven Epoxidierung reagierte die elektronenreichere Doppelbindung mit *m*CPBA zum Epoxid **S-36**.<sup>[32]</sup> Die anschließende oxidative Spaltung mit Periodsäure bildete den Aldehyd **S-37**,<sup>[33]</sup>

der ohne weitere Reinigung mittels einer Pinnick-Oxidation weiter zur gewünschten Säure **S-32** oxidiert wurde und über zwei Stufen eine Aubeute von 41% lieferte.<sup>[34]</sup> Eine verbesserte Ausbeute konnte durch die Aufreinigung des Aldehyds **S-37** und die Verwendung des Tollens-Reagenz erzielt werden (63% über zwei Stufen).<sup>[35]</sup>



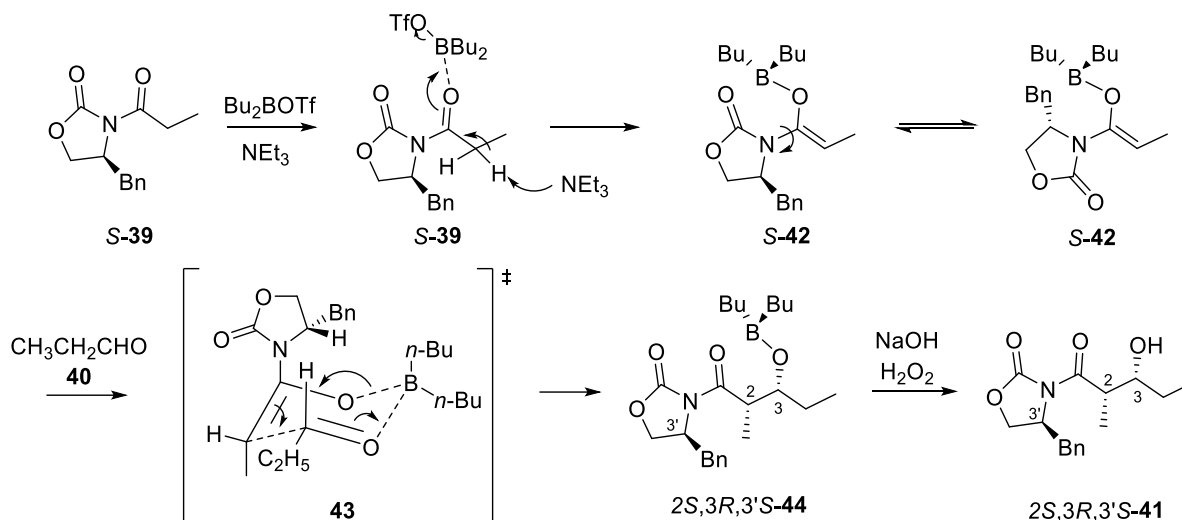
Schema 4. Synthese von (S)-4-Methyl-6-heptensäure (**S-32**), ausgehend von (S)-Citronellal (**S-34**) in vier Stufen.

Für die Herstellung des chiralen Homoallylalkohols **3R,4R-33** wurde als chirales Auxiliar das Evans-Oxazolidinon **S-38** gewählt (Schema 5). Dieses wurde zunächst mit Propionylchlorid acyliert,<sup>[36]</sup> woraufhin im nächsten Schritt eine stereoselektive Aldolreaktion mittels Dibutylboryltrifluormethansulfonat ( $\text{Bu}_2\text{BOTf}$ ) und Triethylamin durchgeführt wurde.<sup>[37]</sup>



Schema 5. Acylierung von Evans-Oxazolidinon **S-38** und stereoselektive Aldolreaktion.

Dabei konnten in einem Reaktionsschritt beide gewünschten Stereozentren unter Ausbildung einer neuen Kohlenstoff-Kohlenstoff Bindung selektiv eingeführt werden. Dies ist auf die Aldolreaktion zurückzuführen. Der Übergangszustand der zum *syn*-Produkt führt, kann mit dem Zimmermann-Traxler-Modell schematisch veranschaulicht werden (Schema 6).

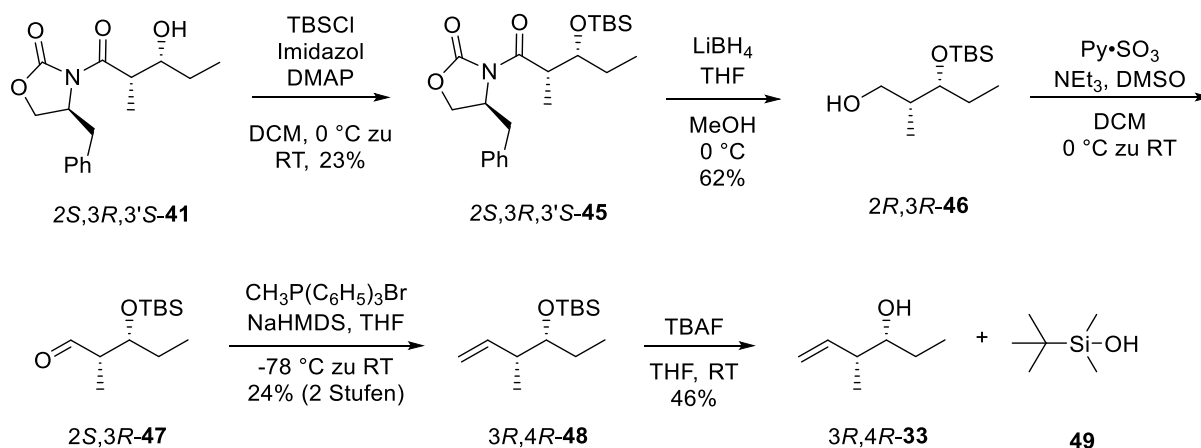


Schema 6. Mechanismus der stereoselektive Aldolreaktion von Oxazolidinon **S-38** und Propionaldehyd (**40**) zu *syn*-Adol Produkt **2S,3R,3'S-41**.

Triethylamin deprotoniert im ersten Reaktionsschritt ein zur Carbonylgruppe  $\alpha$ -ständiges Proton, wodurch sich aufgrund des sterisch anspruchsvollen Auxiliars, selektiv das Bor *Z*-Enolat **S-42** bildet. Die freie Drehbarkeit der Amidbindung löst die Koordination der Carbonylgruppe des Auxiliars mit Bor, wodurch dieses mit Propionaldehyd (**40**) auf der Vorderseite koordinieren kann. In einem sechsgliedrigen, sesselähnlichen Übergangszustand **43** greift das Enolat **S-42** Propionaldehyd (**40**) nucleophil an, unter gleichzeitigem Transfer des Bor-Restes auf die neu gebildete Hydroxygruppe. Nach oxidativer Aufarbeitung mit Wasserstoffperoxid wird das Aldolprodukt **2S,3R,3'S-41** erhalten.<sup>[38]</sup>

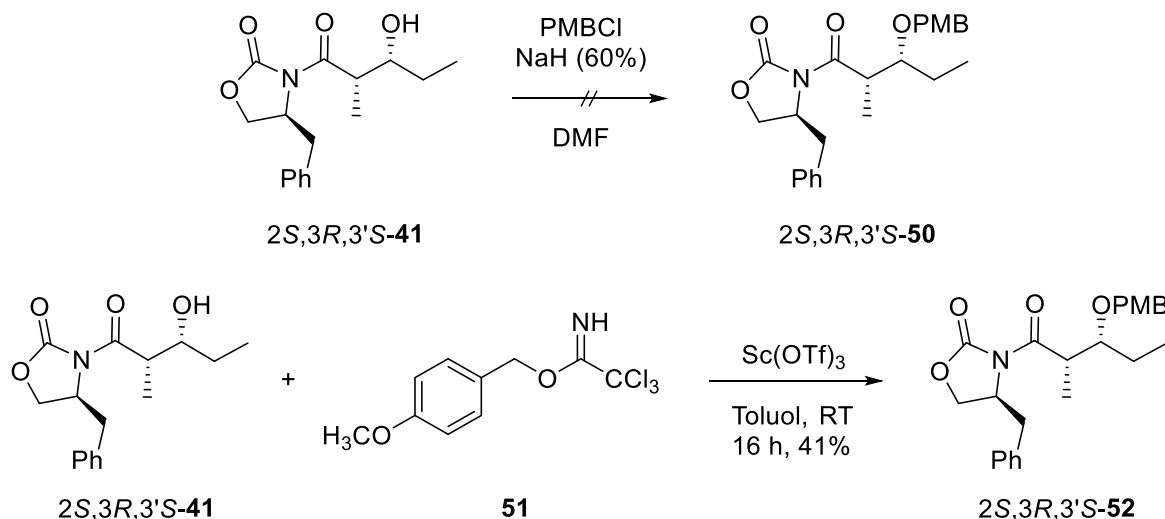
Die neu gebildete Hydroxygruppe im Imid **2S,3R,3'S-41** wurde im nächsten Reaktionsschritt mit Hilfe von *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (TBSCl) geschützt, wobei das Produkt nur mit einer Ausbeute von 23% isoliert wurde (Schema 7).<sup>[39]</sup> Das Edukt konnte zu 70% wiedergewonnen werden. Das Auxiliar wurde anschließend mit Lithiumborhydrid reduktiv entfernt,<sup>[40]</sup> sodass der primäre Alkohol **2R,3R-46** erhalten wurde. Dieser wurde unter Parikh-Doering Bedingungen zum Aldehyd **2S,3R-47** oxidiert,<sup>[41]</sup> und ohne weitere Aufreinigung mit Methyltriphenylphosphoniumbromid zum Alken **3R,4R-48** umgesetzt. Um den Alkohol **3R,4R-33** zu erhalten, wurde mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) die Schutzgruppe entfernt. Es stellte sich jedoch heraus, dass neben dem Homoallylalkohol **3R,4R-33** auch *tert*-Butyldimethylsilanol (**49**) isoliert wurde, welches bei der Abspaltung der Schutzgruppe ebenfalls entsteht. Säulenchromatographisch waren beide Produkte nicht voneinander zu trennen. Die folgende Veresterung im nächsten Reaktionsschritt mit Säure **S-32**, verhindert die Fortführung ohne weitere Aufreinigung, da andernfalls beide Alkohole mit der Säure **S-32** reagieren.





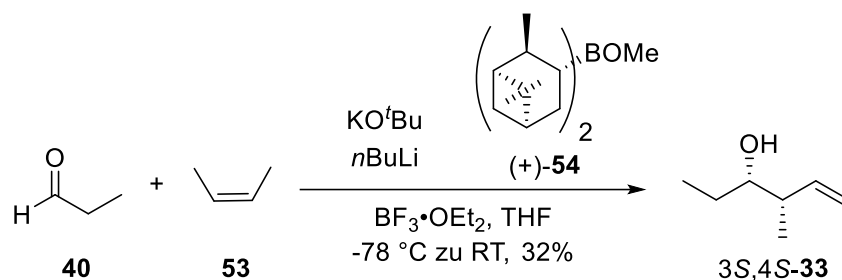
Schema 7. Synthese vom Homoallylalkohol 3R,4R-33 mit Hilfe des Evans-Auxiliars S-38 und Propionaldehyd (40).

Deshalb wurde statt der TBS-Gruppe *p*-Methoxybenzyl als Schutzgruppe getestet. Es bildete sich mit *p*-Methoxybenzylchlorid kein geschütztes Produkt,<sup>[42]</sup> weshalb 4-Methoxybenzyl-2,2,2-trichloroacetimidat mit Scandiumtriflat verwendet wurde (Schema 8).<sup>[43]</sup> Der *p*-Methoxybenzyl-Alkohol konnte lediglich in einer Ausbeute von 41% erhalten werden. Da noch weitere vier Schritte zur Synthese des Alkohols 3R,4R-33 notwendig wären, dessen Ausbeute wahrscheinlich ähnlich zu der in Schema 7 sein würden, wurde nach einem direkten Zugang zum chiralen Homoallylalkohol gesucht.



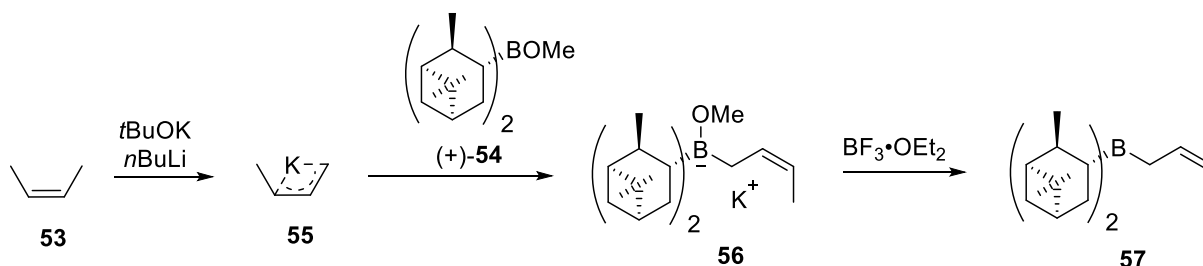
Schema 8. Synthese vom geschütztem Imid 2S,3R,3'S-52 mit einer *p*-Methoxybenzylgruppe.

Stattdessen wurde die asymmetrischen Crotylierung nach Brown durchgeführt (Schema 9), die aus Propionaldehyd (40) und *cis*-2-Buten (53) den Homoallylalkohol 3S,4S-33 in einem Reaktionsschritt liefern sollte.<sup>[44]</sup>



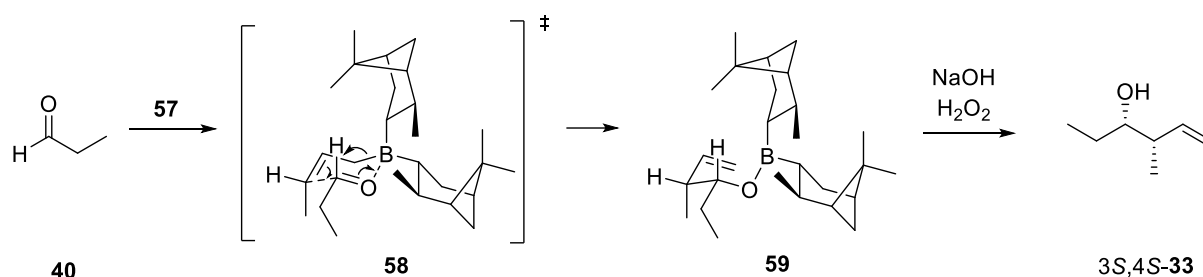
Schema 9. Synthese zur Herstellung von Homoallylalkohol 3S,4S-33 mittels asymmetrischer Crotylierung nach Brown.<sup>[44]</sup>

Das Borreagenz (+)-*B*-Methoxydiisopinocampheylboran ((+)-Ipc<sub>2</sub>BOMe, **54**), welches aus (-)- $\alpha$ -Pinen synthetisiert wird, induziert die Chiralität in dem gebildeten Homoallylalkohol mit ausgezeichneter Selektivität (>99% ee).<sup>[44]</sup> Zunächst wird *cis*-2-Buten (**53**) durch die Schlosser-Base (Kalium-*tert*-butanolat und *n*-Butyllithium) deprotoniert und bildet die *cis*-2-Crotylkalium Verbindung **55** (Schema 10). Durch die Zugabe von (+)-Ipc<sub>2</sub>BOMe bildet sich der „at“-Komplex **56**, der durch die Zugabe von Bortrifluoridetherat abgefangen wird und die Trialkylborverbindung **57** entsteht.<sup>[44]</sup>



Schema 10. Bildung der Trialkylborverbindung **57** aus der Reaktion von *cis*-2-Buten (**53**) mit der Schlosser-Base und (+)-Ipc<sub>2</sub>BOMe (**54**).

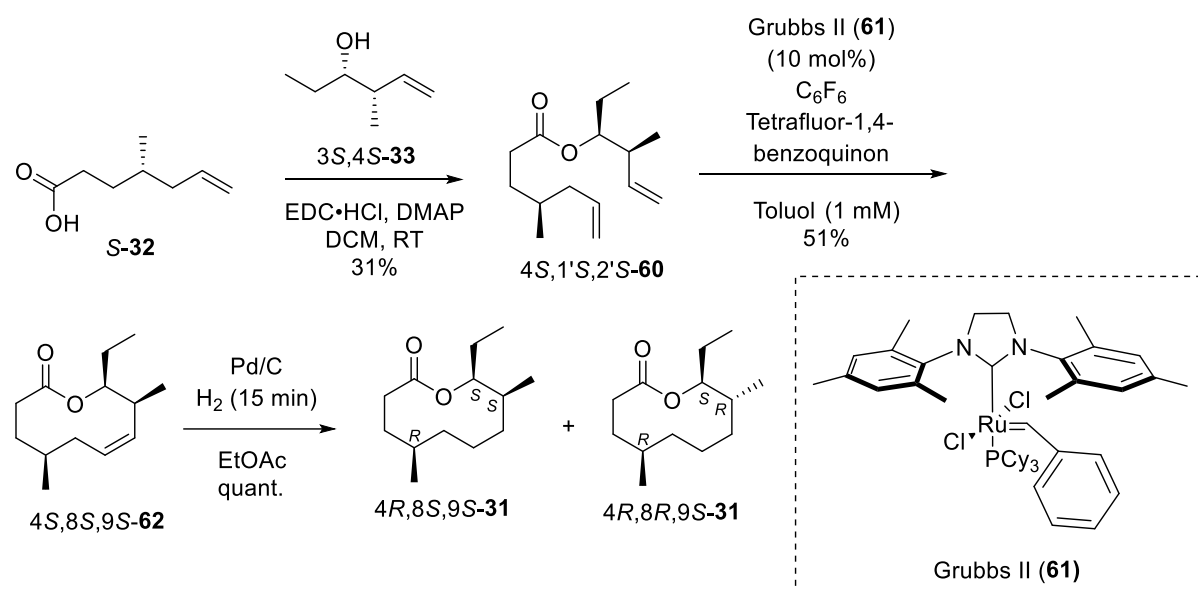
Die Zugabe von Propionaldehyd (**40**) ermöglicht eine synergetische Aktivierung. Bor fungiert als Lewis Säure und aktiviert Propionaldehyd (**40**), welcher als Lewis Base agiert und die Nucleophilie der Allylborspezies **57** erhöht. Im Übergangszustand beider Reaktanten (Schema 11), welcher durch den Zimmermann-Traxler Übergangszustand dargestellt werden kann, ordnet sich die Methylgruppe des Olefins aufgrund von energetischen Begünstigungen in einer Pseudoaxialen Anordnung an.<sup>[38]</sup> Durch die Aufarbeitung mit Natriumhydroxid und Wasserstoffperoxid bildet sich Borsäure, Isopinocampheol und der gewünschte Alkohol 3S,4S-33.



Schema 11. Übergangszustand der Bildung des Homoallylalkohols 3S,4S-33.

Die Enantioselektivität der Reaktion wurde durch den Vergleich des spezifischen Drehwinkels ( $[\alpha]_D^{20.0} = -27.1$  ( $\text{CHCl}_3$ )) mit Literaturwerten ( $[\alpha]_D^{20.0} = -29.4$  ( $\text{CHCl}_3$ )) überprüft.<sup>[44]</sup> Es bleibt jedoch weiterhin unklar, warum die Ausbeute der Reaktion lediglich 32% beträgt, während die Literatursausbeute bei 70% liegt.<sup>[44]</sup>

Die Veresterung von Säure S-32 mit Alkohol 3S,4S-33 mittels EDC·HCl bei Raumtemperatur ergab den Ester 4S,1'S,2'S-60 mit einer Ausbeute von 31% (Schema 12).<sup>[45]</sup> Die Reaktion lief trotz erneuter Zugabe von EDC·HCl nicht vollständig ab. Im Anschluss wurde eine Ringschlussmetathese mit dem Grubbs II Katalysator **61** (Dichloro[1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinyliden](phenylmethyl)(tricyclohexylphosphin)-ruthenium) in Anwesenheit von Hexafluorobenzol und Tetrafluor-1,4-benzoquin durchgeführt.<sup>[26]</sup> Die Zugabe der Additive erfolgte zum einen um die Isomerisierung der Doppelbindung zu verhindern,<sup>[46]</sup> und zum anderen die Aktivität des Katalysators zu erhöhen.<sup>[47]</sup> Das Makrolid 4S,8S,9S-62 konnte in einer Ausbeute von 51% isoliert werden. Im letzten Schritt wurde die Doppelbindung mit Pd/C hydriert um Makrolid 4R,8S,9S-31 zu erhalten.



Schema 12. Synthese von Makrolid 4R,8S,9S-31 und 4R,8R,9S-31 ausgehend von Säure S-32 und Allylalkohol 3S,4S-33.

Überprüfung der Produktbildung per GC/MS bestätigte eine vollständige Hydrierung, zeigte jedoch einen weiteren Peak mit identischem Massenspektrum auf (Abb. 19, links). Dies lässt sich auf ein literaturbekanntes Problem zurückführen, dass Methylgruppen in Allylstellung bei der Hydrierung mit Pd/C epimerisieren können.<sup>[48]</sup> Abhilfe schafft die Hydrierung mit Rh/C, wie bereits von Millar gezeigt,<sup>[49]</sup> sodass das unerwünschte Diastereomer **4*R*,8*R*,9*S*-31** nur noch in geringerer Konzentration gebildet wurde (Abb. 19, rechts).

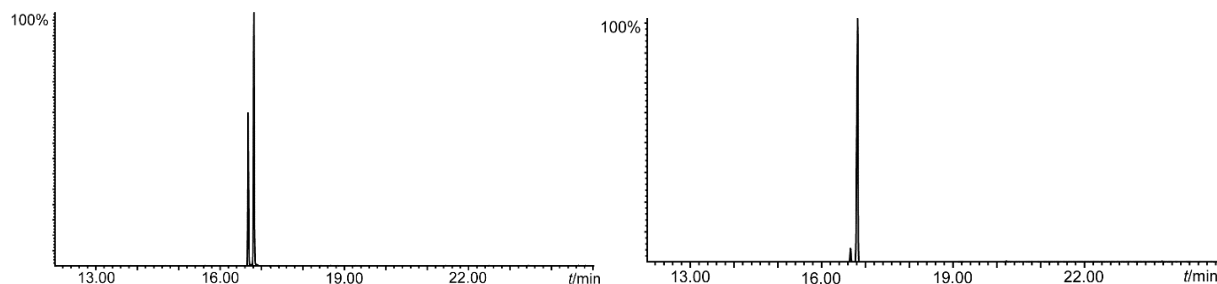


Abb. 19. Totalionenstromchromatogramm der Hydrierung des ungesättigten Makrolids **4*S*,8*S*,9*S*-31** mittels Pd/C (links) zu den Makroliden **4*R*,8*S*,9*S*-31** und **4*R*,8*R*,9*S*-31** und Rh/C (rechts) zu Makrolid **4*R*,8*S*,9*S*-31**, die Bildung des unerwünschten Diastereomers **4*R*,8*R*,9*S*-31** konnte minimiert werden.

Das Makrolid **4*R*,8*S*,9*S*-31** konnte somit durch Verwendung des Rhodiumkatalysators erfolgreich synthetisiert werden. Zur Strukturverifizierung wurde das Massenspektrum mit dem des Naturstoffs verglichen (Abb. 20). Die Massenspektren und die ermittelten RI sind identisch, woraus geschlossen werden kann, dass der Strukturvorschlag 4,8-Dimethylundecan-9-olid (**31**) richtig ist.

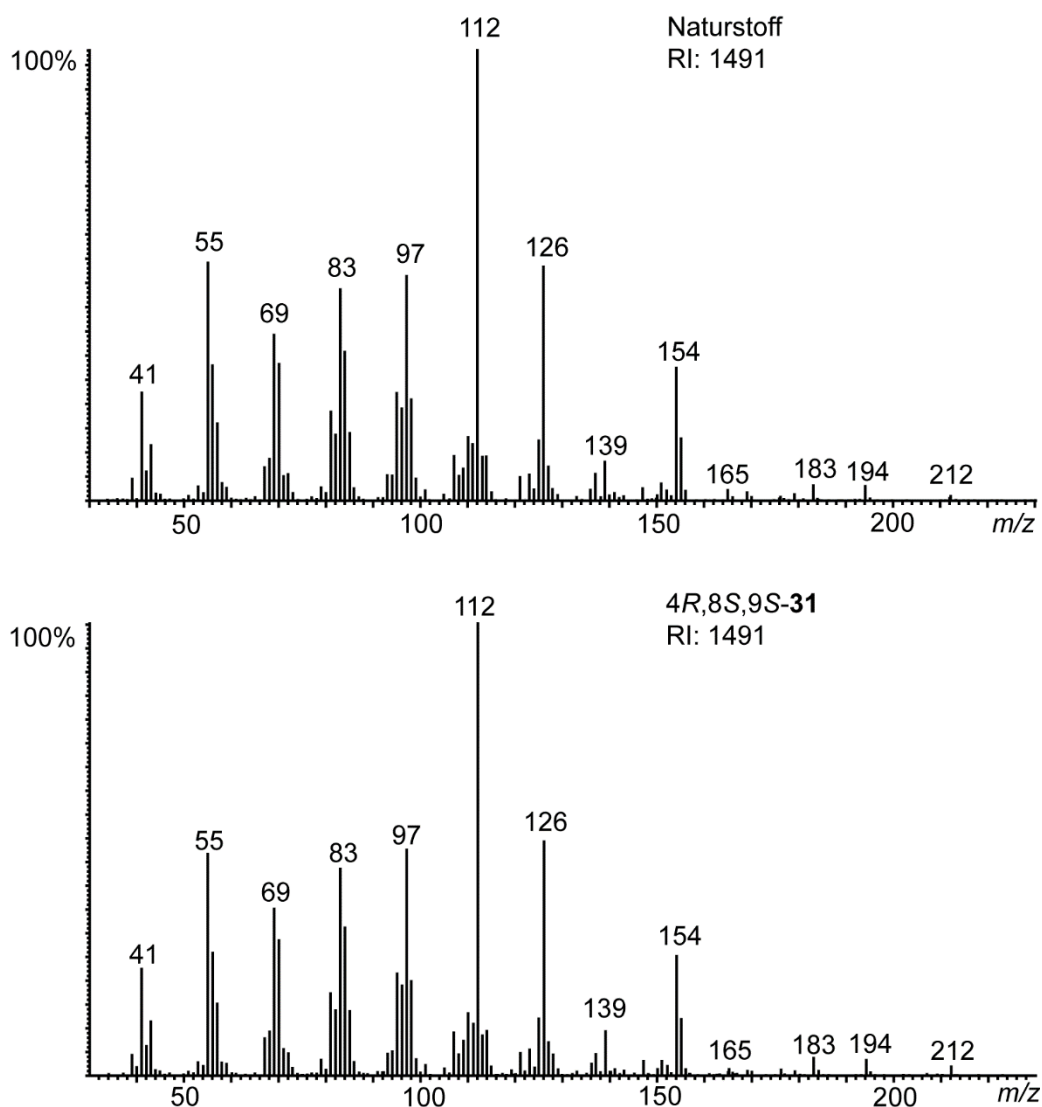
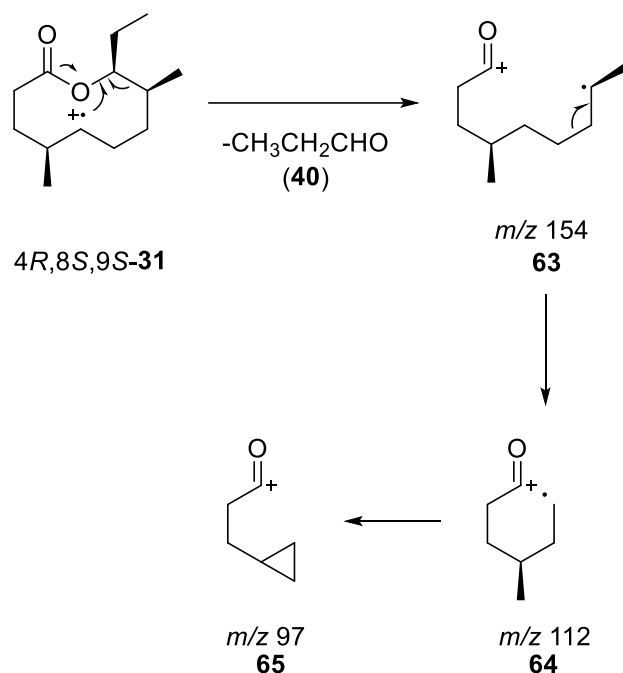


Abb. 20. Massenspektrum vom natürlichen Makrolid (oben) und synthetisch hergestelltem Makrolid 4R,8S,9S-31.

Bei erneuter genauerer Betrachtung des Massenspektrums wird deutlich, dass das Makrolid eine Ethylgruppe in Position 9 trägt. Das ionisierte Makrolid 4R,8S,9S-31 liefert nach Abspaltung von Propanal (**40**) das Fragmentation  $m/z$  154 (**63**) (Schema 13). Wäre C-9 dagegen mit einer Methylgruppe substituiert, so müsste ein Fragmentation von  $m/z$  168 aufgrund der Abspaltung von Ethanal vorhanden sein, welches nicht sichtbar ist. Eine anschließende Abspaltung von Propen ergibt das Fragmentation  $m/z$  112 (**64**), welches erneut eine Methylgruppe, unter Bildung des Fragmentations  $m/z$  97 (**65**), abspaltet.



Schema 13. Mögliche Fragmentierung von Makrolid 4*R*,8*S*,9*S*-**31**.

### 3.2.2.3 Bestimmung der absoluten Konfiguration

Für die Bestimmung der absoluten Konfiguration des Naturstoffs sollten weitere Diastereomere bzw. Enantiomere synthetisiert werden. Dies sollte geschehen, da einerseits nicht auszuschließen war, dass unterschiedliche Diastereomere gleiche Massenspektren und gaschromatographische Retentionszeiten aufweisen, andererseits aber auch Enantiomere für die chirale GC benötigt wurden. Die genauere Betrachtung aller bisher bekannten Makrolide der Mantellid Frösche zeigt, dass die Methylsubstituenten *syn* zueinander angeordnet sind. Daher wurde zunächst zum bereits hergestellten Makrolid 4*R*,8*S*,9*S*-**31** das zugehörige Enantiomer 4*S*,8*R*,9*R*-**31** aus (*R*)-Citronellal (**34**) und Homoallylalkohol 3*R*,4*R*-**33**, wie in Schema 12 abgebildet, synthetisiert. Um die Theorie zu bestätigen, dass alle Substituenten eine *syn*-Anordnung aufweisen, wurde zusätzlich das Diastereomer 4*S*,8*S*,9*S*-**31** aus (*R*)-Citronellal (**34**) und Alkohol 3*S*,4*S*-**33** hergestellt. Alle drei synthetisierten Makrolide weisen erwartungsgemäß dasselbe Massenspektrum auf. Die Retentionsindices von Enantiomer 4*S*,8*R*,9*R*-**31** mit 1495 und Diastereomer 4*S*,8*S*,9*S*-**31** mit 1485 liegen in einem akzeptablen Abweichungsrahmen. Erst in den NMR-Daten wird der Unterschied zwischen dem Diastereomer deutlich und erschwert die Zuordnung des Naturstoffs (Abb. 21).

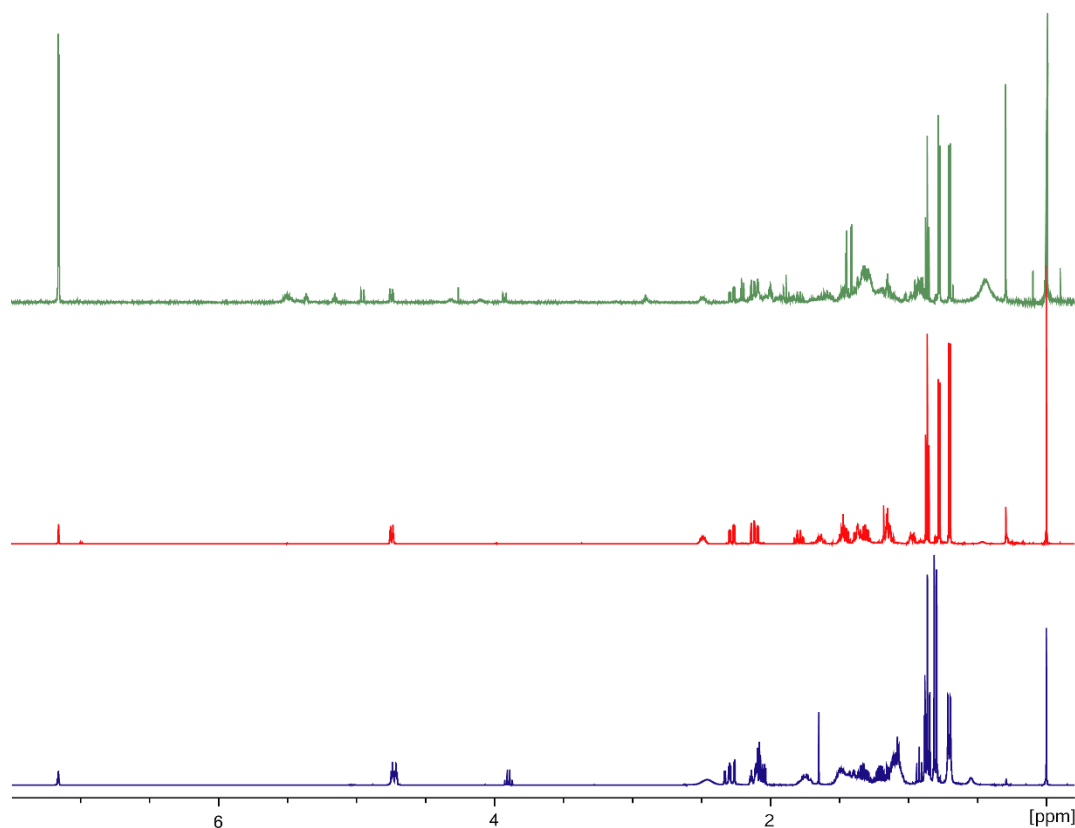


Abb. 21.  $^1\text{H}$ -NMR vom Femoraldrüsenextrakt von *Gephyromantis luteus* (oben),  $4R,8S,9S$ -**31** (mitte) und Diastereomer  $4S,8S,9S$ -**31** (unten) in  $\text{C}_6\text{D}_6$ .

Die Enantiomere  $4R,8S,9S$ -**31**,  $4S,8R,9R$ -**31**, das Diastereomer  $4S,8S,9S$ -**31** und das natürliche Makrolid wurden auf chiraler gaschromatographischer Phase (Hydrodex  $\beta$ -6TBDM-Säule) untersucht. Die Ergebnisse sind in Abbildung 22 dargestellt.

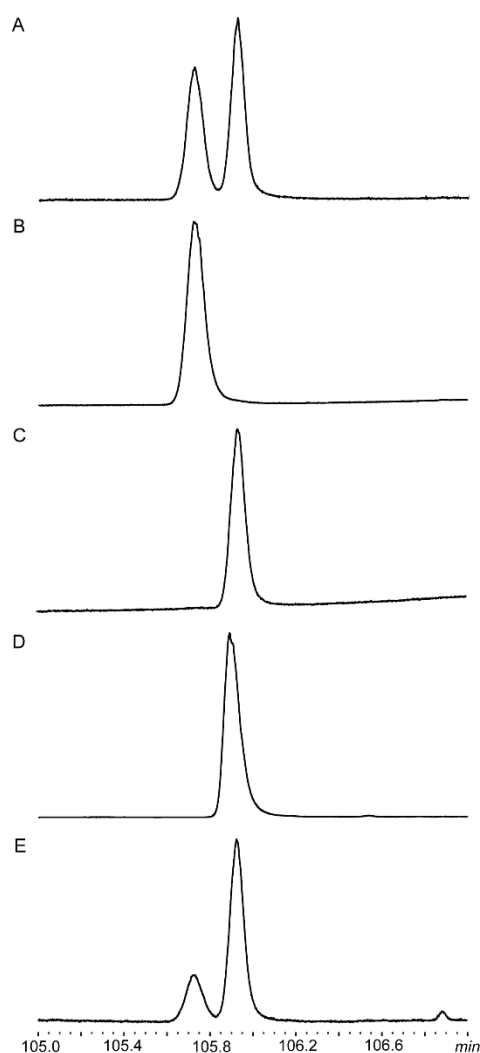


Abb. 22. Chirale Gaschromatogramme zur Bestimmung der absoluten Konfiguration. A: Racemat von Enantiomer 4*R*,8*S*,9*S*-**31** und Enantiomer 4*S*,8*R*,9*R*-**31**; B: Makrolid 4*S*,8*R*,9*R*-**31**; C: Makrolid 4*R*,8*S*,9*S*-**31**; D: Femoraldrüsenextrakt von *Gephyromantis luteus*; E: Coinjektion von Enantiomer 4*R*,8*S*,9*S*-**31**, Enantiomer 4*S*,8*R*,9*R*-**31** und Femoraldrüsenextrakt von *Gephyromantis luteus*.

Aus der Coinjektion (Abb.22, E) geht deutlich hervor, dass es sich bei der absoluten Konfiguration des natürlichen Makrolids von *Gephyromantis luteus* um das später eluierende Enantiomer 4*R*,8*S*,9*S*-**31** handelt. Wir haben es Luteolid (**31**) genannt. Das chirale Gaschromatogramm von Diastereomer 4*S*,8*S*,9*S*-**31** ist nicht abgebildet, da die Verbindung bereits bei 104 Minuten eluiert.

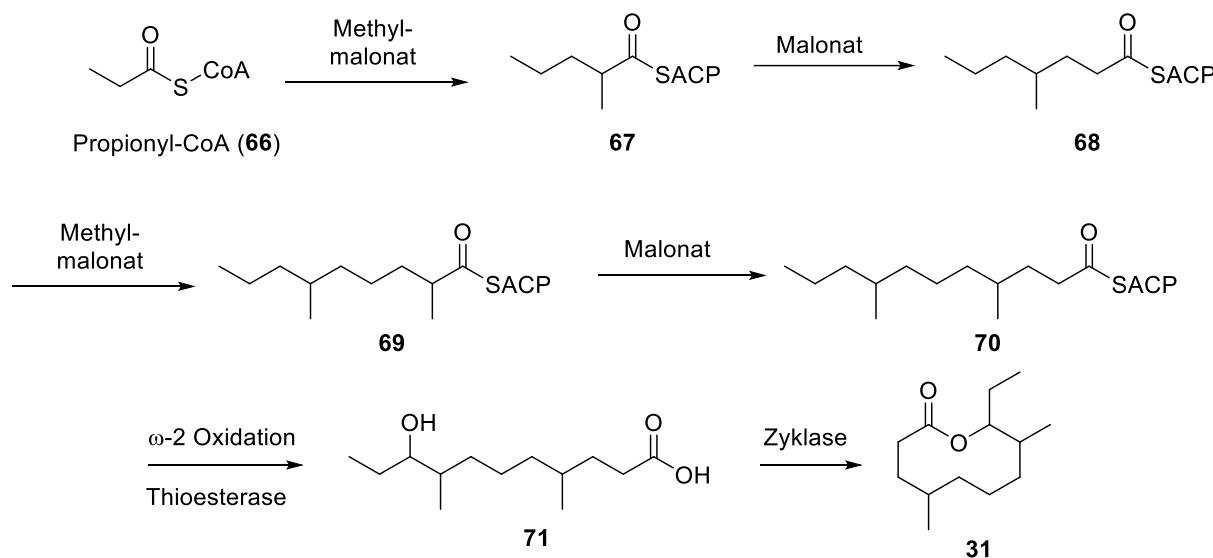
Bemerkenswert ist, dass es sich bei Luteolid (**31**) um das erste Froschmakrolid handelt, welches drei stereogene Zentren besitzt und es sich bei einem der Ringsubstituenten um eine Ethyl-Gruppe handelt.

#### 3.2.2.4 Biosynthese von Luteolid (**31**)

Biosynthetisch scheint Luteolid (**31**) über den Fettsäurebiosyntheseweg hergestellt zu werden, wie viele bereits bekannte Makrolide der Mantellid Frösche (Schema 14).<sup>[12,25]</sup> Das Kohlen-



stoffgerüst von Luteolid (**31**) kann durch eine zweifache, alternierende Erweiterung von Methylmalonat und Malonat an Propionyl-CoA aufgebaut werden, sodass das Zwischenmolekül **70** erhalten wird.<sup>[27]</sup> Die ungerade Kettenlänge von elf Kohlenstoffatomen entsteht durch den Einsatz von Propionyl-CoA statt der Acetyl-CoA als Starteinheit, dass in den bisherigen Makroliden verwendet wurde.<sup>[12]</sup> Durch eine  $\omega$ -2 Oxidation wird die Hydroxygruppe eingeführt und durch das Enzym Thioesterase wird die Carboxygruppe erhalten. Nach einer anschließenden enzymatischen Zyklisierung könnte Luteolid (**31**) gebildet werden.<sup>[27]</sup>



Schema 14. Vorgeschlagene Biosynthese von Luteolid (**31**) nach der Fettsäurebiosynthese. ACP: Acyl-Carrier-Protein.

Bemerkenswert ist die  $\omega$ -2 Oxidation anstatt der gängigen  $\omega$  oder  $\omega$ -1 Oxidation, die in den bisher bekannten Makroliden der Mantellid Frösche eintritt.<sup>[15]</sup>

### 3.2.2.5 Weiteres Vorkommen von Luteolid (**31**)

Wie bereits eingangs erwähnt, konnte die Struktur von Luteolid (**31**) nicht durch Vergleich mit bereits identifizierten Makroliden der Mantellid Frösche identifiziert werden. Peram zeigte in seiner Analyse von *Gephyromantis moseri*, dass einfach methylosubstituierte Dodecanolide ein ähnliches Massenspektrum wie Luteolid (**31**) aufweisen. Sie besitzen alle ein Molekülion von  $m/z$  212, unterscheiden sich jedoch neben den Fragmentationen auch deutlich in den Retentionsindices. Lediglich 2-Methyl-11-dodecanolid besitzt ein ähnliches Massenspektrum mit unterschiedlichen Ionenintensitäten und einem ähnlichen RI von 1498 (RI Luteolid: 1491).<sup>[23,26]</sup>

In den weiteren untersuchten Extrakten der Mantellid Frösche trat Luteolid (**31**) nicht auf. In bereits früher untersuchten Extrakten findet sich Luteolid (**31**) in *Mantidactylus betsileanus*, *Gephyromantis plicifer* und *Gephyromantis sculpturatus*.

### 3.2.3 *Gephyromantis tahotra*

*Gephyromantis tahotra* ist nur im Marojejy Nationalpark im Nordosten Madagaskars anzutreffen (Abb. 23). Die Männchen sind mit 34 mm ein wenig kleiner als die Weibchen mit durchschnittlich 36 mm. Lediglich die Männchen besitzen auf ihren Hinterbeinen Femoraldrüsen, während diese bei den Weibchen fehlen. Die Männchen rufen nur während der Nachtzeit, entlang von Wasserläufen im Regenwald auf einer Höhe von ca. 50 cm auf Blättern.<sup>[50]</sup>



Abb. 23. *Gephyromantis tahotra* (Foto: M. Vences).

Das Femoraldrüsenextrakt von *G. tahotra* beinhaltet hauptsächlich nur die Hauptverbindung **C** (Abb. 24). Bei dem Molekül, dass vor der Verbindung **C** eluiert handelt es sich wahrscheinlich um ein Diastereomer, da es dieselben Fragmentationen jedoch in unterschiedlichen Intensitäten aufweist. Die Verbindung, die nach Hauptverbindung **C** eluiert ist Hexadecansäureethylester.

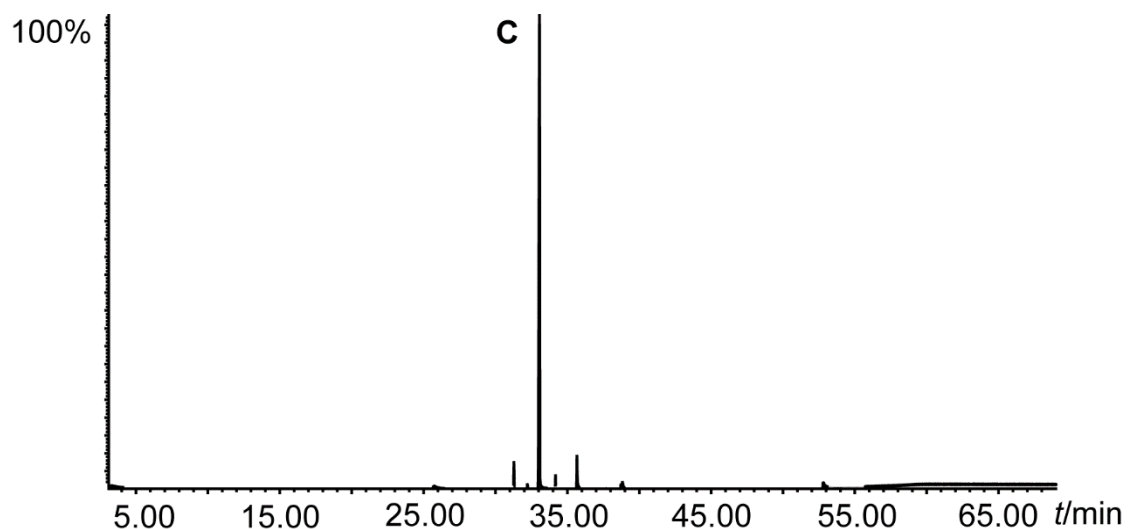


Abb. 24. Totalstromionen chromatogramm des Femoraldrüsenextraktes von *Gephyromantis tahotra*.

Das dazugehörige Massenspektrum ist in der Abbildung 25 gezeigt.

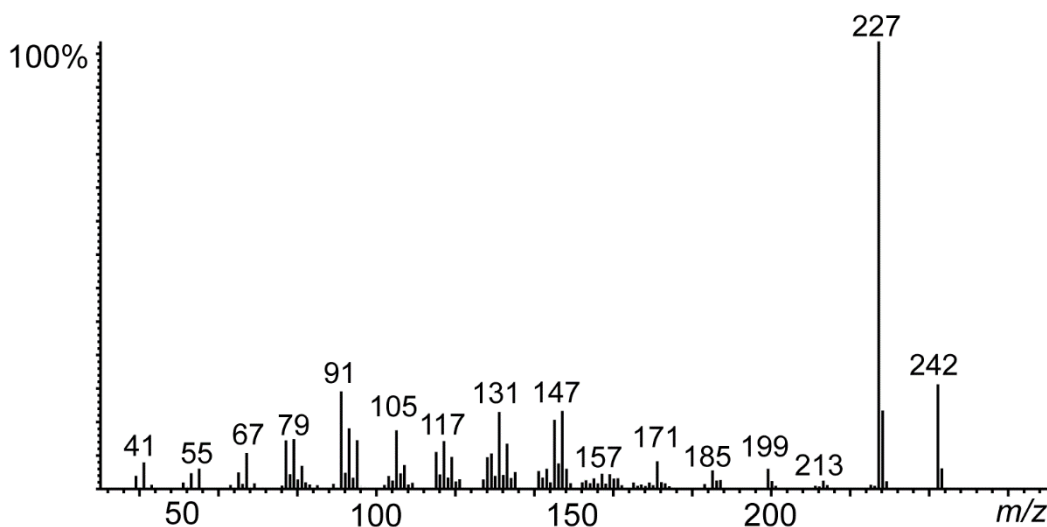


Abb. 25. EI-Massenspektrum von Hauptverbindung **C** des Femoraldrüsenextraktes von *Gephyromantis tahotra*.

HRMS Daten zeigen ein Molekülion mit  $m/z$ : 242.20282 (berechn.: 242.20345), welches einer Summenformel von  $C_{18}H_{26}$  entspricht.

Zwei untersuchte Individuen von *Gephyromantis tahotra* weisen dasselbe Totalstromionen-chromatogramm mit der unbekannten Verbindung **C** auf. Nach Vereinigung beider Extrakte wurde es per NMR analysiert. Unglücklicherweise war mit beiden Extrakten nicht ausreichend Material vorhanden um ein  $^{13}C$ -NMR Spektrum aufnehmen zu können. Auch das  $^1H$ -NMR Spektrum ist aufgrund von noch enthaltenem Lösungsmittel und geringer Konzentration der Verbindung **C** herausfordernd zu lösen (Abb. 26).

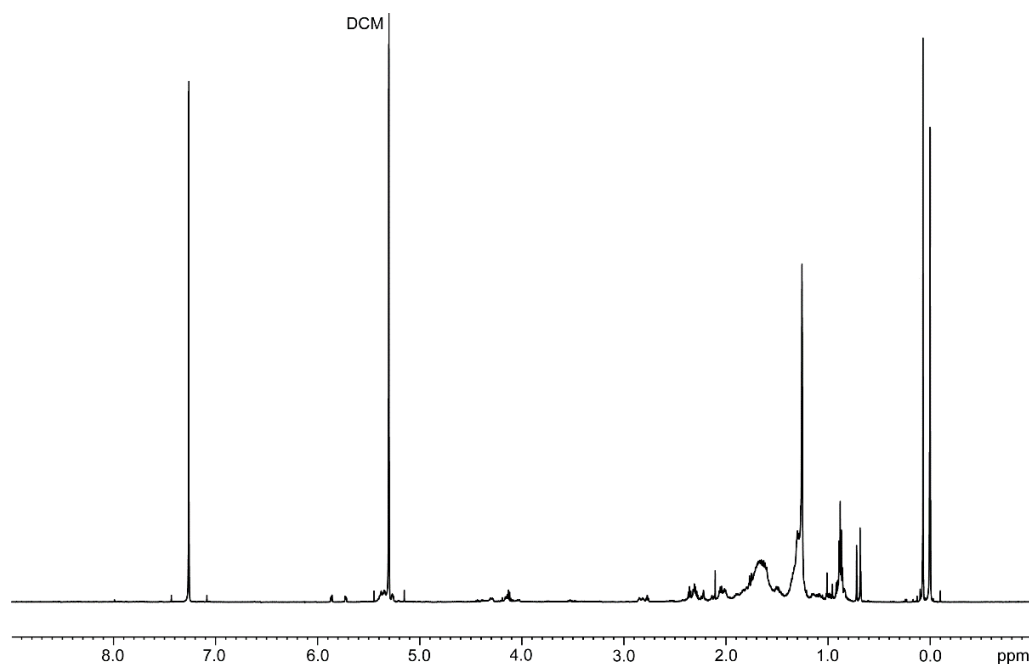


Abb. 26.  $^1\text{H}$ -NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) des Femoraldrüsenextraktes von *Gephyromantis tahotra*.

Die entsprechenden Kohlenstoffatome konnten nur aufgrund von Kreuzpeaks mit den zugehörigen Protonen in 2D-NMR Experimenten (HSQC, HMBC) bestimmt werden. Infolge der geringen Konzentration konnte lediglich das in Abb. 27 dargestellte Strukturelement **72** identifiziert werden.

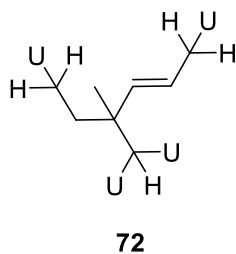


Abb. 27. Identifiziertes Strukturelement aus *Gephyromantis tahotra*. U = unbekannte bzw. nicht identifizierte Reste.

Das identifizierte Strukturelement mit den zugeordneten Protonen ist in Abb. 27 in einem vergrößerten Ausschnitt des  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums abgebildet.

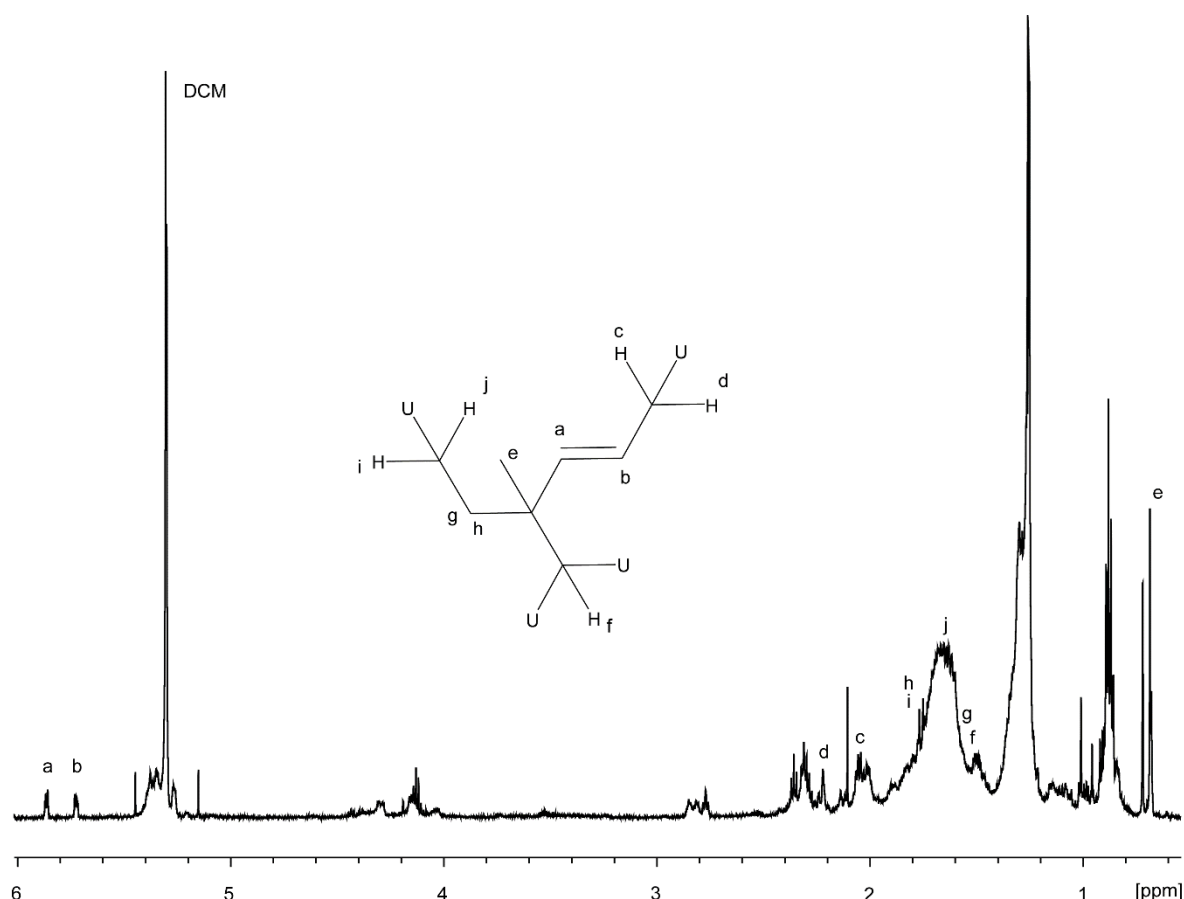


Abb. 28.  $^1\text{H}$ -NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) der unbekannten Verbindung **C** mit identifiziertem Strukturelement **72** und den zugewiesenen Protonen.

Der Verschiebungsbereich um 1-2 ppm weist viele Protonen auf, dessen Signale stark überlagern und eine weitere Zuordnung nicht ermöglicht.

Die unbekannte Verbindung **C** (RI: 1851) wurde in weiteren untersuchten Mantellid-Fröschen identifiziert (Tabelle 4). Des Weiteren wurden Derivate der Verbindung **C** gefunden, die eine Doppelbindung mehr **C<sub>+</sub>** bzw. weniger aufweisen **C<sub>-</sub>** und ein Diastereomer **C<sub>D</sub>** mit einem abweichendem RI.

Tabelle 4. Zusammenfassung, der untersuchten Mantellid Frösche, deren Femoraldrüsenextrakte die unbekannte Verbindung **C** enthalten.

Arten	Verbindung	Konzentration
<i>Gephyromantis tandroka</i>	<b>C</b>	x
	<b>C<sub>+</sub></b>	0
<i>Guibemantis sp. aff. bicalcaratus „variabilis“</i>	<b>C</b>	0
	<b>C<sub>-</sub></b>	x
	<b>C<sub>D</sub></b>	x
<i>Guibemantis flavobrunneus</i>	<b>C<sub>D</sub></b>	0
<i>Mantidactylus sp. aff. femoralis</i>	<b>C<sub>-</sub></b>	x
<i>Gephyromantis schilfi</i>	<b>C</b>	x
	<b>C<sub>+</sub></b>	0

relative Konzentration: 30-100% = xxx; 10-30% = xx; 1-10% = x; in Spuren <1% = 0

### 3.2.4 *Gephyromantis redimitus*

Im östlichen Madagaskar, im Regenwald, ist *Gephyromantis redimitus* zu finden (Abb. 29). Die Weibchen sind mit 48 mm gleich bzw. kleiner als die Männchen mit 47–53 mm. Die Männchen besitzen große und ausgeprägte Femoraldrüsen. In der Dämmerung und in der Nacht rufen die Männchen 1–2 m über dem Grund in der Nähe von Wasserläufen.<sup>[28]</sup>



Abb. 29. *Gephyromantis redimitus* (Foto: M. Vences).

#### 3.2.4.1 Bereits durchgeführte Studien zu *Gephromantis redimitus*

Das Femoraldrüsenextrakt von *Gephyromantis redimitus* wurde bereits von Poth während seiner Dissertation untersucht (Abb. 30). Das Extrakt zeigte neben der Arachidonsäure (**73**), eine neuartige Verbindung **D**, dessen Struktur er nach säulenchromatographischer Reinigung per NMR Analyse aufklären konnte.<sup>[51]</sup>

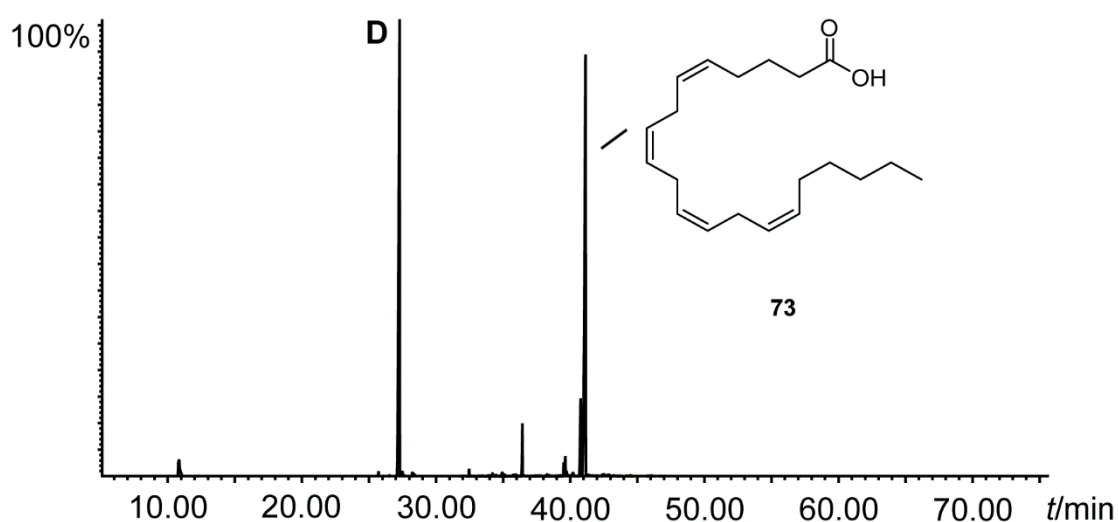


Abb. 30. Totalionenstromchromatogramm des Femoraldrüsenextraktes von *Gephyromantis redimitus*.

Poth postulierte für die Verbindung **D** das Makrolid (4*Z*)-5,6,9-Trimethylundec-4-en-10-olid (**74**), dessen Struktur er durch eine racemische Synthese belegen wollte. Aufgrund von zu

geringer Menge konnte er lediglich ein Massenspektrum erhalten, dass eine gute Übereinstimmung mit dem des Naturstoffs lieferte. Es zeigte jedoch unterschiedliche Ionenintensitäten, die durch Überlagerung der Diastereomere herrühren oder an einer unterschiedlichen absoluten Konfiguration des Naturstoffs liegen können.<sup>[51]</sup> Interessant an der postulierten Struktur war, dass die Methylgruppe an C-6 statt an C-7 substituiert ist (Abb. 31). Die Biosynthese des Makrolids beruht höchstwahrscheinlich auf der Fettsäurebiosynthese, sodass Position 7 biosynthetisch sinnvoller wäre. Außerdem müsste die Kohlenstoffkette um ein Kohlenstoff verkürzt werden, wodurch auf eine modifizierte Biosynthese der Frösche zu schließen ist.

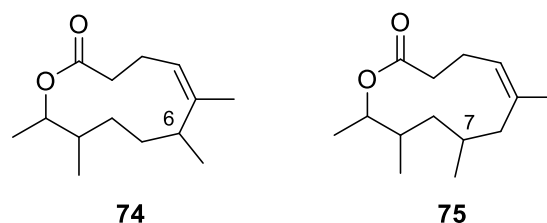
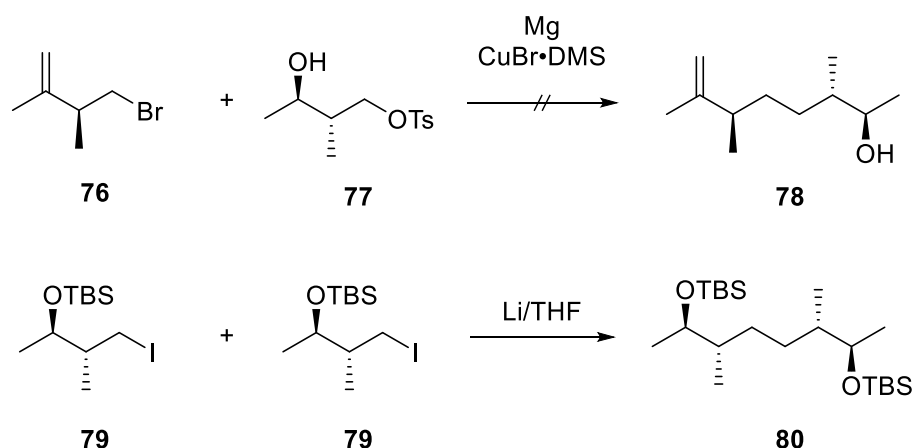


Abb. 31. Von Poth postulierte Makrolid Struktur **74** und Makrolid Struktur **75** die nach Fettsäurebiosynthese sinnvoll wäre.

Daher ist es von Interesse das Makrolid **74**, nach Gephyromantolid C (**74**), stereoselektiv herzustellen, um zum einen die Position der Methylgruppe zu verifizieren und zum anderen die absolute Konfiguration des Naturstoffs zu bestimmen.

Peram versuchte während seiner Dissertation Gephyromantolid C (**74**) enantioselektiv über eine kupferkatalysierte Kreuzkupplung herzustellen (Schema 15). In seinen Versuchen entdeckte er, dass die Tosylgruppe zu stabil ist um Kupplungsreaktionen mit dem Bromid **76** einzugehen. Stattdessen testete er eine Homokupplungsreaktion mit den Iodiden **79**, Lithium und Ultraschallbeschallung. Das gebildete Kupplungsprodukt **80** wurde per GC/MS identifiziert konnte jedoch nicht isoliert werden, da bei der Aufreinigung Probleme entstanden.<sup>[23]</sup>

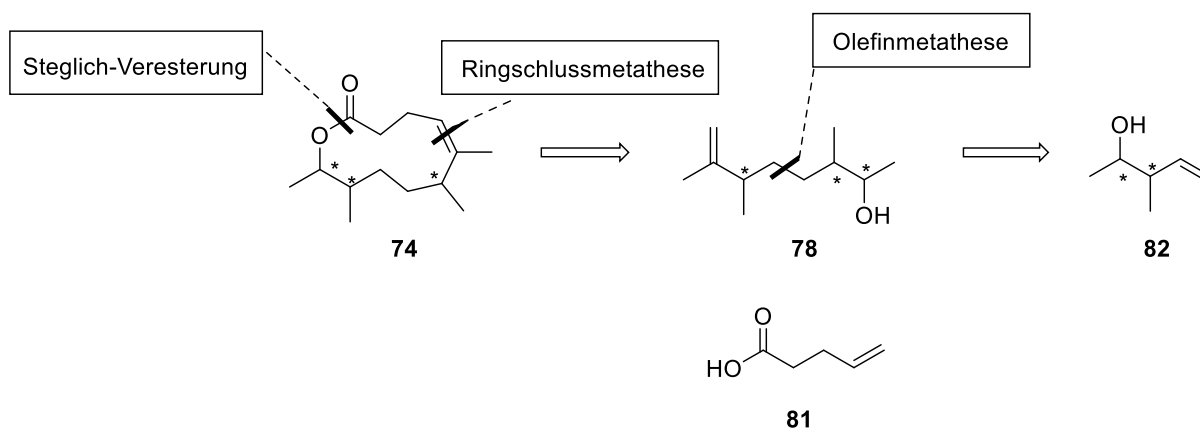


Schema 15. Versuchte enantioselektive Syntheseansätze von Peram zu Gephyromantolid C (**74**).<sup>[23]</sup>

Da Peram auch weitere Kupplungsversuche unternahm und diese keinen Erfolg erzielten, ein einzelnes Stereoisomer zu isolieren, wurde die Syntheseroute verworfen.<sup>[23]</sup>

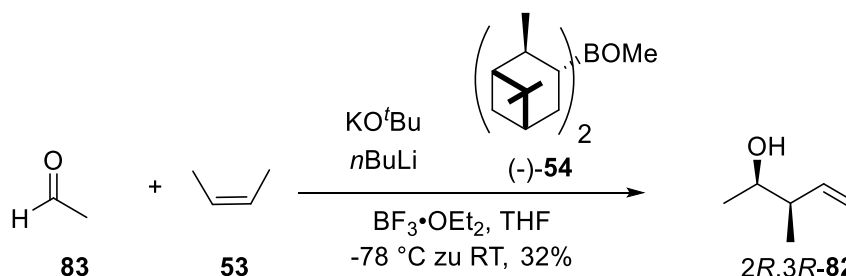
### 3.2.4.2 Studie zur stereoselektiven Synthese von Gephyromantolid C (**74**) über einen C<sub>4</sub> symmetrischen enantiomerenreinen Baustein

Ein ähnlicher Ansatz wie der von Peram sollte das Kohlenstoffgerüst aufbauen. Die Retrosynthese zur Herstellung des Makrolactons **74** ist in Schema 16 gezeigt. Das Makrolid **74** sollte durch eine Ringschlussmetathese gebildet werden mit vorangegangener Steglich-Veresterung der Bausteine **78** und der kommerziell erhältlichen 4-Pentensäure (**81**). Das Kohlenstoffgerüst **78** kann aufgrund seiner Symmetrie aus dem enantiomerenreinen Alkohol **82** durch eine Olefinmetathese hergestellt werden. Nach Reduktion der Doppelbindung und selektiver Oxidation eines Alkohols zum Keton und der Olefinierung wäre der Baustein **78** in wenigen Schritten erhältlich. Der Alkohol **82** kann wiederum wie in Kapitel 3.2.2.2 beschrieben unter Verwendung von Acetaldehyd synthetisiert werden.



Schema 16. Retrosynthese zur Herstellung eines Enantiomers von Gephyromantolid C (**74**).

Zunächst wurde Homoallylalkohol *2R,3S*-**82** nach Brown wie in Kapitel 3.2.2.2 aus Acetaldehyd (**83**) und *cis*-2-Buten (**53**) synthetisiert (Schema 17).

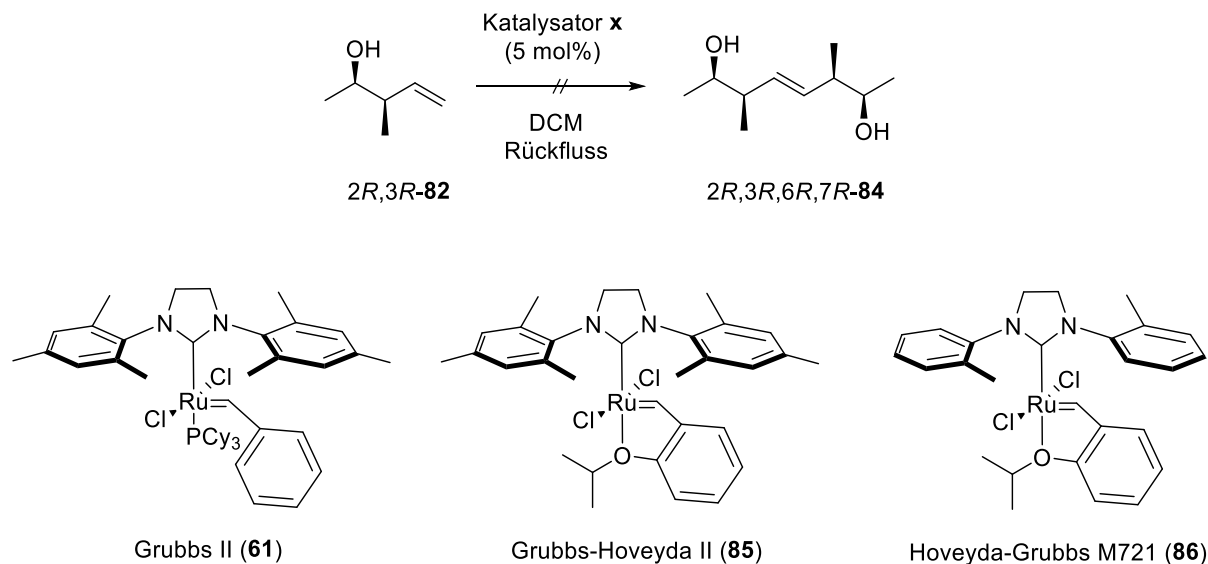


Schema 17. Synthese des Homoallylalkohols *2R,3S*-**82** aus *cis*-2-Buten (**53**) und Acetaldehyd (**83**) nach Brown.<sup>[44]</sup>

Auch hier lieferte trotz Verwendung eines anderen Aldehyds die Reaktion keine zufriedenstellende Ausbeute mit 32%.



Im nachfolgendem Reaktionsschritt sollte der Homoallylalkohol **2R,3R-82** in einer Olefinmetathese mit sich selbst reagieren (Schema 18). Weder der Grubbs II Katalysator (**61**) noch der Grubbs-Hoveyda II Katalysator (**85**) waren in der Lage das Homodimersierungsprodukt **2R,3R,6R,7R-84** zu bilden.<sup>[52]</sup>



Schema 18. Olefinmetathese von **2R,3R-82** unter Verwendung verschiedener Katalysatoren zum Homodimersierungsprodukt **2R,3R,6R,7R-84**.

Die Reaktivität von Olefinen in der Alkenmetathese (CM) wird durch eine Kombination von sterischen und elektronischen Faktoren bestimmt. Betrachtet man zunächst die sterischen Faktoren wird deutlich, dass Olefine mit einer terminalen Doppelbindung bei der Alkenmetathese am schnellsten reagieren (**87** vs. **89**) (Abb. 32). Alkene mit einer *Z*-Doppelbindung erweisen sich reaktiver als Alkene mit einer *E*-Doppelbindung (**89** vs. **90**). Obwohl Alken **91** eine terminale Doppelbindung besitzt, sinkt die Reaktionsgeschwindigkeit aufgrund des sterischen Anspruchs im Vergleich zu Alken **90**. Eine geminale Doppelbindung (**92**) oder eine benachbarte *tert*-Butyl-Gruppe (**93**) sind für die Alkenmetathese anspruchsvolle Reaktionspartner und senken die Reaktivität.<sup>[53]</sup>

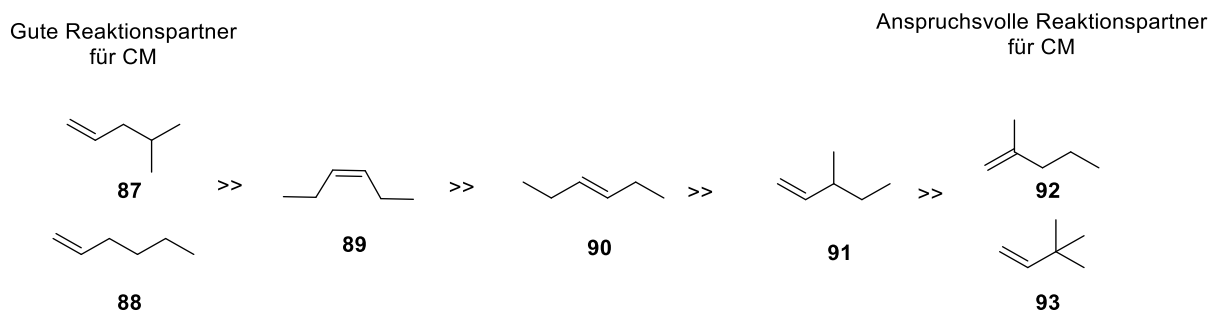
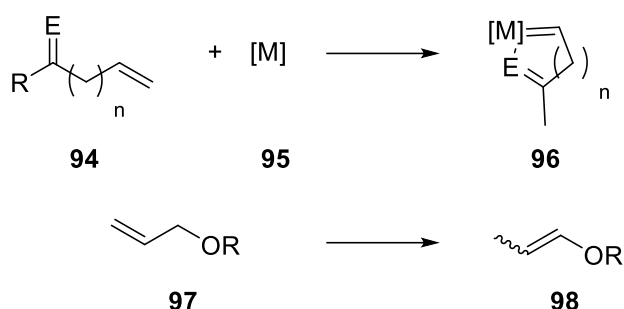


Abb. 32. Relative Reaktionsrate von unterschiedlich substituierten Alkenen.<sup>[53]</sup>

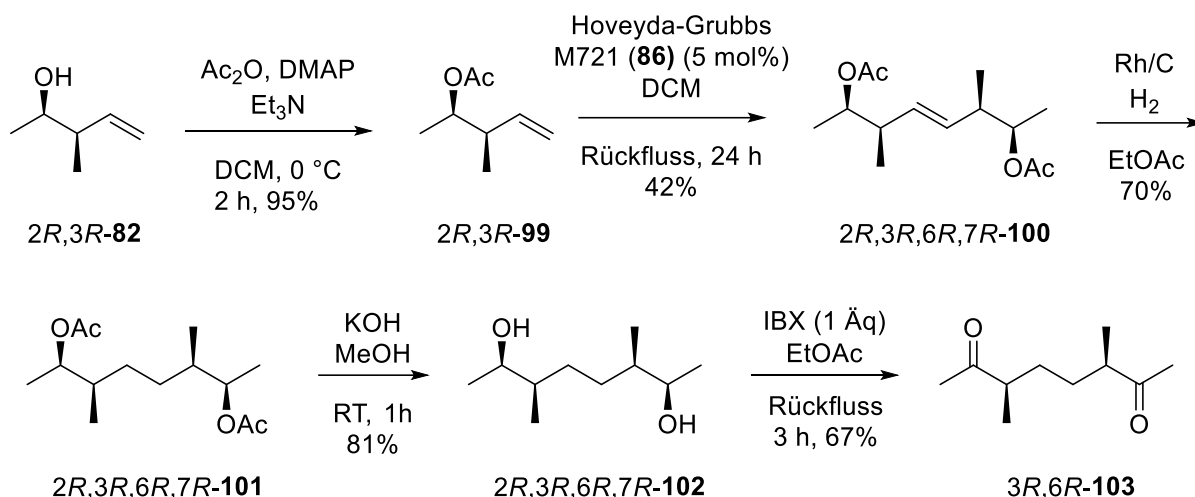
Neben der Position der Doppelbindung können am Alken gebundene funktionelle Gruppen die Reaktivität während der Alkenmetathese beeinflussen. Direkt an der Doppelbindung gebundene funktionelle Gruppen üben einen elektronischen Effekt auf das Alken aus. Bei Substituenten in allylischer Position verringert sich der elektronische Einfluss. Tragen sie jedoch chelatisierende Gruppen wie z.B. Carbonyle oder Amine können diese mit dem Katalysator (**95**) zyklische Chelate (**96**) bilden und die Alkenmetathese unterbinden (Schema 19). Des Weiteren können die funktionellen Gruppen z.B. eine Isomerisierung der Doppelbindung (**97** vs. **98**) auslösen oder den Katalysator zersetzen. Substituenten die weiter von der Doppelbindung entfernt sind können mit den entsprechenden funktionellen Gruppen mit dem Katalysator chelatisieren, üben aber andernfalls selten einen Effekt auf die Doppelbindung aus.



Schema 19. Ausgewählte Reaktionen, die mit Alkenmetathese konkurrieren können.

Da Alkohol **2R,3R-82** ebenfalls eine zur Doppelbindung benachbarte Methylgruppe trägt, wie Olefin **91** in Abb. 32, ist es ein sterisch anspruchsvolles Molekül. Daher wurde als nächstes der Hoveyda-Grubbs M721 Katalysator (**86**) (Schema 18) getestet, der *N*-tolyl statt *N*-mesityl Gruppen trägt, um sterische Hinderung zu minimieren.<sup>[54]</sup> Leider blieb auch hier eine erfolgreiche Homodimerisierung aus.

Obwohl in der Literatur Homoallylalkohole als Reaktionspartner in der Alkenmetathese beschrieben sind,<sup>[53,54]</sup> jedoch nicht in Homodimerisierungen, könnte die freie Hydroxygruppe des Alkohols **2R,3S-82** die Aktivität des Katalysators eventuell beeinflussen. Um dies zu evaluieren wurde der Alkohol **2R,3R-82** mittels Acetanhydrid zum Ester **2R,3R-99** umgewandelt<sup>[55]</sup> und anschließend der Alkenmetathese mit dem Hoveyda-Grubbs M721 Katalysator (**86**) unterworfen (Schema 20).<sup>[54]</sup> Das Homodimerisierungsprodukt **2R,3R,6R,7R-100** wurde in 42% Ausbeute isoliert. Eine Erhöhung der Katalysatormenge verbesserte die Ausbeute nicht.



Schema 20. Synthese von Diketon  $3R,6R\text{-}103$  nach vorangegangener Alkenmetathese aus Alkohol  $2R,3R\text{-}82$ .

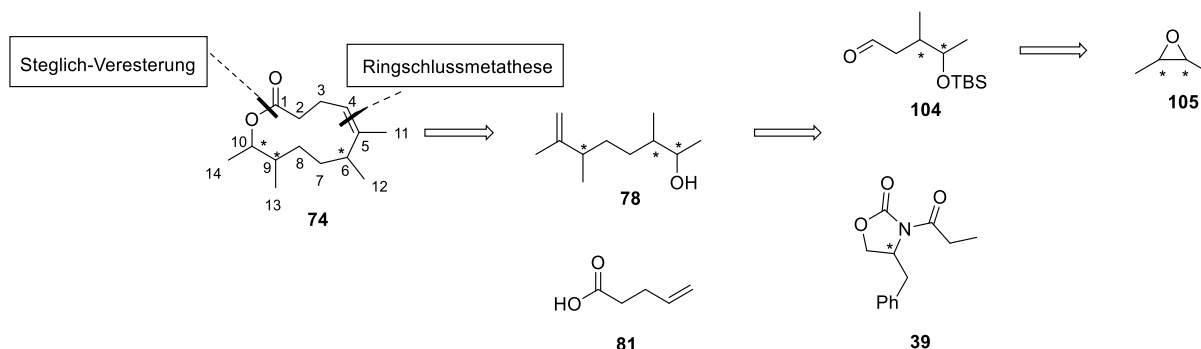
Die anschließende Hydrierung der Doppelbindung mittels Rh/C lieferte das Produkt  $2R,3R,6R,7R\text{-}101$ , das durch die Verseifung mit Kaliumhydroxid das Diol  $2R,3R,6R,7R\text{-}102$  ergab. Die folgende Oxidation mit einem Äquivalent IBX bildete unglücklicherweise das Diketon  $3R,6R\text{-}103$ , wobei auch die Verwendung von 0.5 Äquivalenten IBX nur das Diketon  $3R,6R\text{-}103$  ergaben.

Bei der wiederholten Synthese um weiteres Ausgangsmaterial zu erhalten konnte die Ausbeute der Alkenmetathese nur in 35% reproduziert werden. Weitere Versuche mit anderen Lösungsmitteln wie 1,2-Dichlormethan oder der Verwendung eines weiteren Katalysators (nitro-Grela) lieferten keine Verbesserung. Da bereits auch die Ausbeute der Synthese des Alkohols  $2R,3R\text{-}82$  gering war, wurde die Route verworfen. Es wurde nicht genügend Material gewonnen um die weiteren notwendigen Schritte erfolgreich zu durchlaufen. Stattdessen sollte nun eine Methode gewählt werden, mit der maximal zwei Diastereomere gebildet werden und die gegebenenfalls voneinander getrennt werden könnten.

### 3.2.4.3 Synthese von zwei Diastereomeren von Gephyromantolid C (**74**)

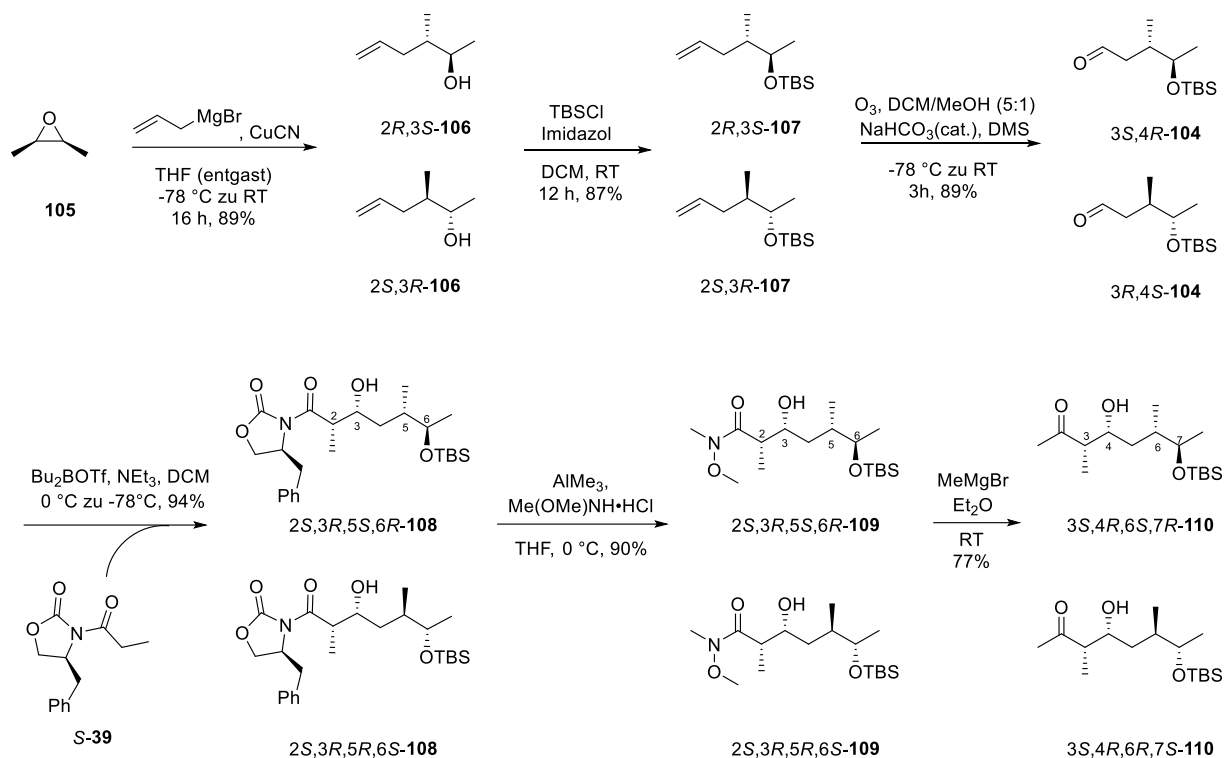
Für die stereoselektive Synthese zweier Diastereomere von Gephyromantolid C (**74**) wurde ein linearer Weg gewählt dessen Kohlenstoffgerüst sukzessiv aufgebaut und durch eine Ringschlussmetathese zum Makrolid **74** geschlossen werden sollte (Schema 21). Dieser Weg wurde gewählt um einen schnellen Zugang zu den benachbarten stereogenen Zentren 9 und 10 zu erhalten. Da das Epoxid **105** eine *meso*-Form ist werden zwei Diastereomere von **74** erhalten. Wie in Kapitel 3.2.4.2 sollte auch hier eine Steglich-Veresterung mit Baustein **78** und 4-Pentensäure (**81**) vorangehen. Der Unterschied liegt darin, dass maximal zwei Diastereomere des Bausteins **78** vorhanden sind, die eventuell in Syntheseschritten voneinander getrennt werden könnten. Ein Stereozentrum des Bausteins **78** sollte durch eine Aldolreaktion

aus dem acylierten Evans-Oxazolidinon **39** und dem synthetisierten Aldehyd **104** entstehen während dieser wiederum aus dem *meso*-Epoxid **105** hergestellt werden sollte.



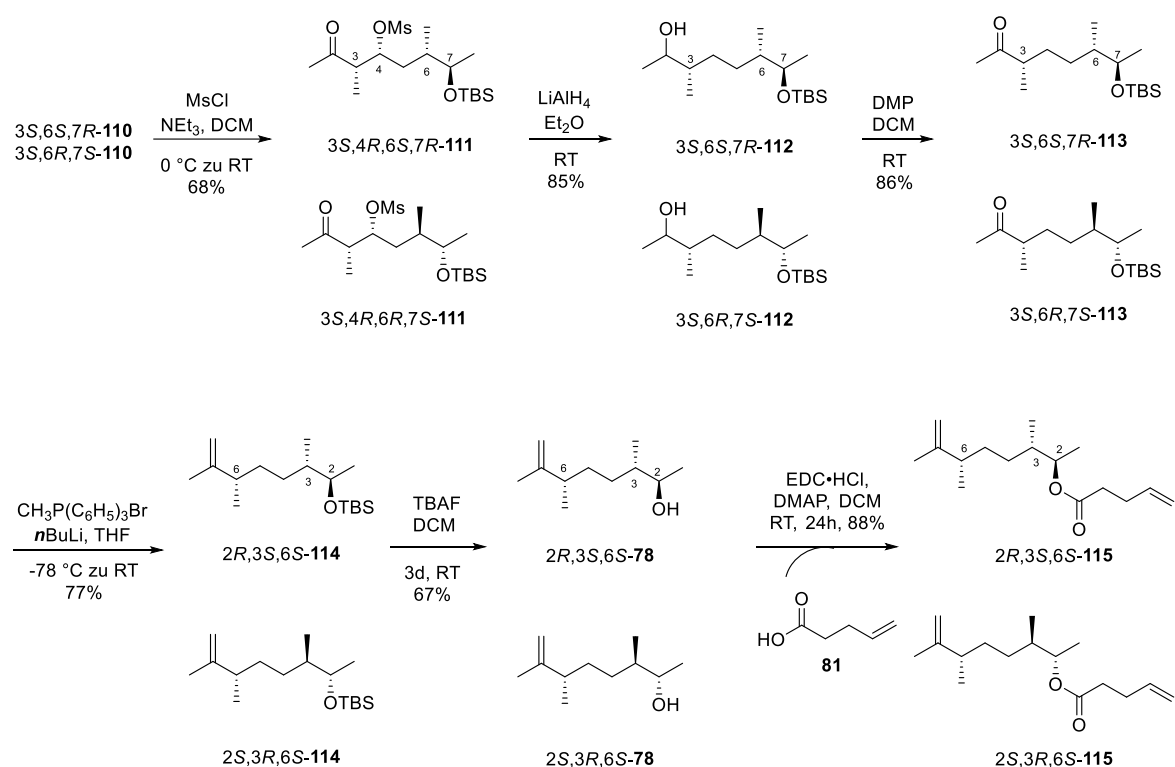
Schema 21. Retrosynthetische Analyse zur stereoselektiven Synthese von Gephyromantolid C (**74**) von zwei Diastereomeren.

Die Synthese begann mit der nucleophilen Öffnung von *meso*-2,3-Dimethyloxiran (**105**) mittels Allylmagnesiumbromid und Kupfercyanid, welches die beiden Enantiomere (2*R*,3*S*)-3-Methyl-5-hexen-2-ol (2*R*,3*S*-**106**) und (2*S*,3*R*)-3-Methyl-5-hexen-2-ol (2*S*,3*R*-**106**) bildete (Schema 22).<sup>[56]</sup> Hierbei war es kritisch sauerstofffreies Lösungsmittel zu verwenden, da andernfalls die Reaktion keine nennenswerten Ausbeuten lieferte. Die freien Hydroxygruppen wurden im nächsten Reaktionsschritt mittels TBSCl geschützt und ergaben die Ether 2*R*,3*S*-**107** und 2*S*,3*R*-**107**.<sup>[39]</sup> Ozonolyse lieferte die beiden Aldehyde 3*S*,4*R*-**104** und 3*R*,4*S*-**104** in guter Ausbeute,<sup>[57]</sup> die im Anschluss mittels dem acylierten Evans-Oxazolidinon S-**39** (s. Kap. 3.2.2.2),<sup>[36]</sup> in die beiden *syn*-Aldol Diastereomere 2*S*,3*R*,5*S*,6*R*-**108** und 2*S*,3*R*,5*R*,6*S*-**108** überführt wurden.<sup>[37]</sup>



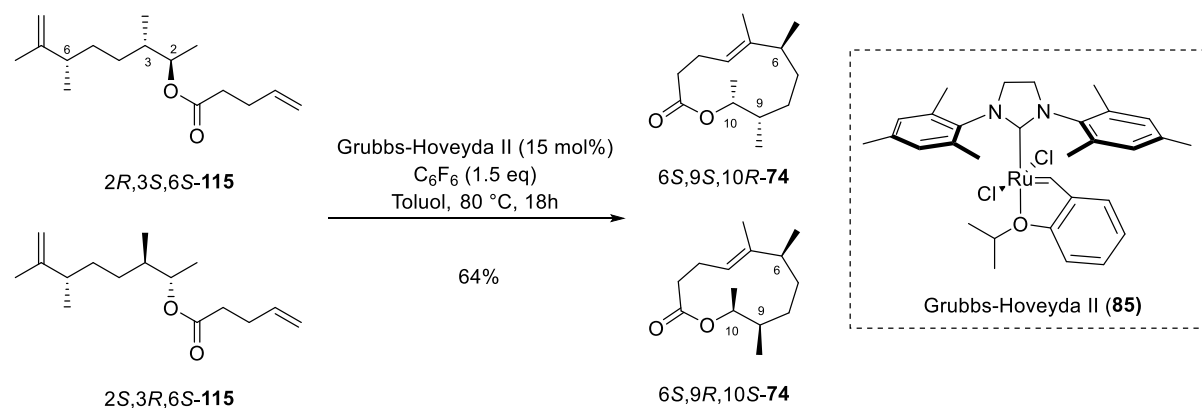
Schema 22. Synthese der Bausteine **3S,4R,6S,7R-110** und **3S,4R,6R,7S-110** zur Herstellung von Gephyromantolid C (**74**) ausgehend von *meso*-2,3-Dimethyloxiran (**105**).

Das chirale Auxiliar wurde im nächsten Reaktionsschritt mittels Trimethylaluminium und *N,O*-Dimethylhydroxylamin in die Weinreb-Amide **2S,3R,5S,6R-109** und **2S,3R,5R,6S-109** transformiert.<sup>[58]</sup> Die Synthese der Ketone **3S,4R,6S,7R-110** und **3S,4R,6R,7S-110** erfolgte mit zwei Äquivalente Methylmagnesiumbromid in guter Ausbeute,<sup>[59]</sup> da bei einem Äquivalent lediglich die Hydroxygruppe deprotoniert wird. Nach dem Schutz der freien Hydroxygruppen mit Methansulfonylchlorid,<sup>[60]</sup> wurden diese reduktiv mit Lithiumaluminiumhydrid entfernt (Schema 23).<sup>[61]</sup> Dabei wurde auch die Ketofunktion zu den Alkoholen reduziert, sodass die beiden Diastereomere **3S,6S,7R-112** und **3S,6R,7S-112** isoliert wurden. Oxidation mit dem Dess-Martin-Periodinan (DMP) lieferte die beiden Ketone **3S,6S,7R-113** und **3S,6R,7S-113**,<sup>[62]</sup> die im Anschluss mittels einer Wittig Reaktion in die Alkene **2R,3S,6S-114** und **2S,3R,6S-114** überführt wurden.<sup>[63]</sup> Die Schutzgruppen wurden im nächsten Reaktionsschritt mittels TBAF entfernt<sup>[51]</sup> und die freien Hydroxygruppen konnten in einer Steglich-Veresterung mit der kommerziell erhältlichen 4-Pentensäure (**81**) reagieren.<sup>[45]</sup>



Schema 23. Synthese der Ester **2R,3S,6S-115** und **2S,3R,6S-115** von Gephyromantolid C (**74**).

Die Ester **3S,6S,7R-115** und **3S,6R,7S-115** wurden dann in einer Ringschlussmetathese mit dem Grubbs-Hoveyda 2 (**85**) Katalysator zu den Zielmolekülen **6R,9S,10R-74** und **6S,9R,10S-74** umgesetzt (Schema 24).<sup>[64]</sup>



Schema 24. Ringschlussmetathese der Ester **2R,3S,6S-115** und **2S,3R,6S-115** zu den Makroliden **6R,9S,10R-74** und **6S,9R,10S-74** mittels Grubbs-Hoveyda 2 (**85**) Katalysator.

Bei Betrachtung des NOESY-NMR Spektrums der Makrolide **6R,9S,10R-74** und **6S,9R,10S-74** wurde deutlich, dass sich die Protonen H-3 und H-11 räumlich sehen. Dies ist nur möglich, wenn es sich bei der gebildeten Doppelbindung um eine *E*-Konfiguration handelt (Abb. 33). Interessanterweise wurde in der Ringschlussmetathese ausschließlich die *E*-Konfiguration gebildet.

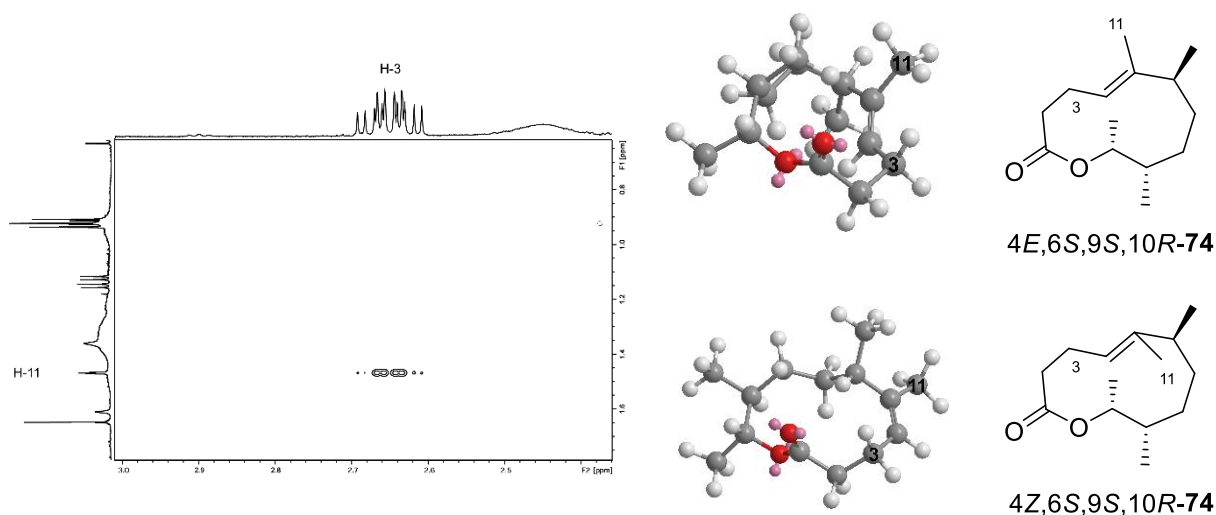


Abb. 33. Links: Ausschnitt des NOESY-Spektrums (150 MHz) der synthetisierten Makrolide **6R,9S,10R-74** und **6S,9R,10S-74**, dass den Kreuzpeak zwischen Proton H-3 und H-11 zeigt. Rechts: 3D-Struktur des Makrolids **6R,9S,10R-74** mit *E*-Konfiguration (oben) und *Z*-Konfiguration (unten), erstellt mittels Chem3D.

Da Poth für Gephyromantolid C (**74**) eine *Z*-Doppelbindung vorschlug, wurde erneut ein genauerer Blick auf die 2D-NMR-Daten des Naturstoffs geworfen. Es stellte sich heraus, dass der Naturstoff ebenfalls *E*-konfiguriert ist, wie an dem Kreuzpeak in Abb. 34 zu sehen ist.

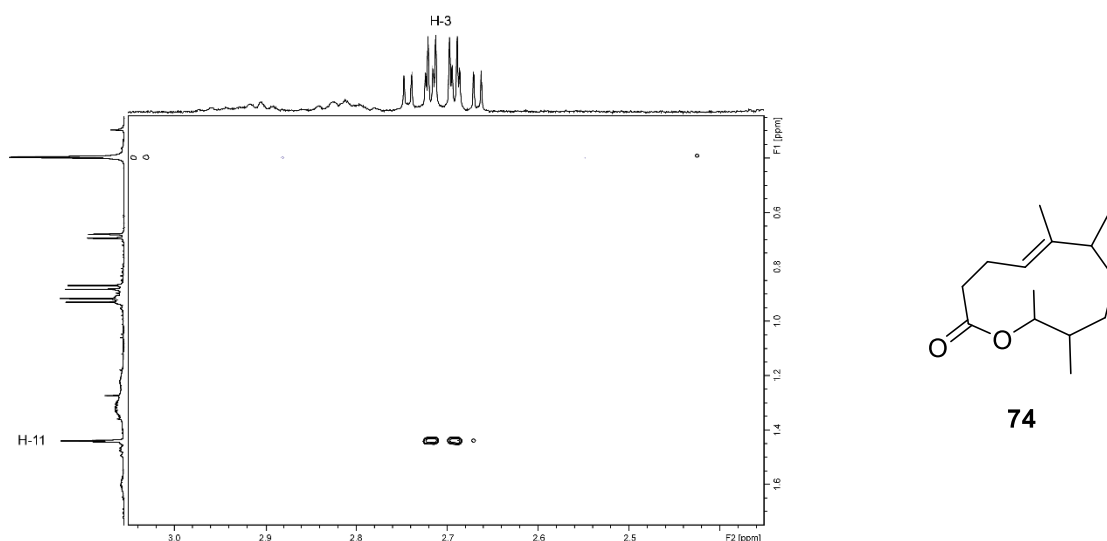


Abb. 34. Links: NOESY-Spektrum (150 MHz) des natürlichen Gephyromantolids C (**74**), auch hier zeigen die Protonen H-3 und H-11 eine räumliche Kopplung. Rechts: korrigierte Struktur mit *E*-Konfiguration der Doppelbindung.

Wie zu erwarten sind im Totalionenstromchromatogramm der beiden synthetisierten Makrolide **6R,9S,10R-74** und **6S,9R,10S-74** auf einer unpolaren DB-5 gaschromatographischen Phase zwei Peaks zu sehen (Abb. 35, links). Der RI des ersten Diastereomers (RI: 1555) ist vergleichbar mit dem des Naturstoffs (RI: 1553, Abb. 35, rechts).

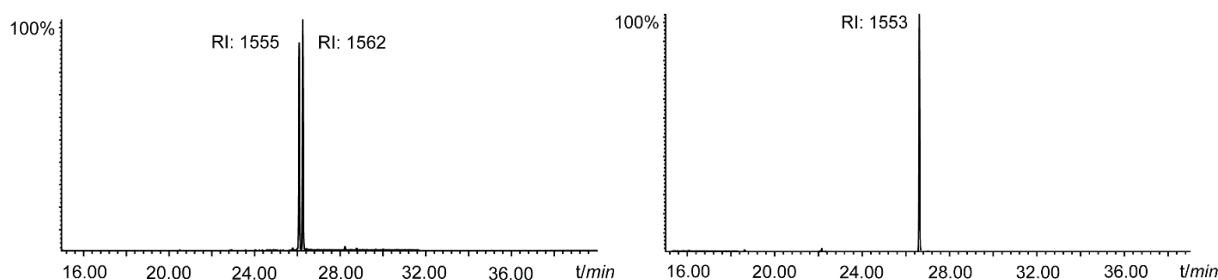


Abb. 35. Links: Totalionenstromchromatogramm der synthetisierten Makrolide 6*R*,9*S*,10*R*-**74** und 6*S*,9*R*,10*S*-**74** mit den zugehörigen ermittelten RI. Rechts: Totalionenstromchromatogramm von natürlichem Gephyromantolid C (**74**) mit ermitteltem RI.

Trotz des ähnlichen RI des ersten Diastereomers mit dem natürlichen Gephyromantolid C (**74**) unterscheiden sich deren Massenspektren in den relativen Intensitäten der Fragmentionen z.B.  $m/z$  55/67, 81/82/83 und 167/195 (Abb. 36).

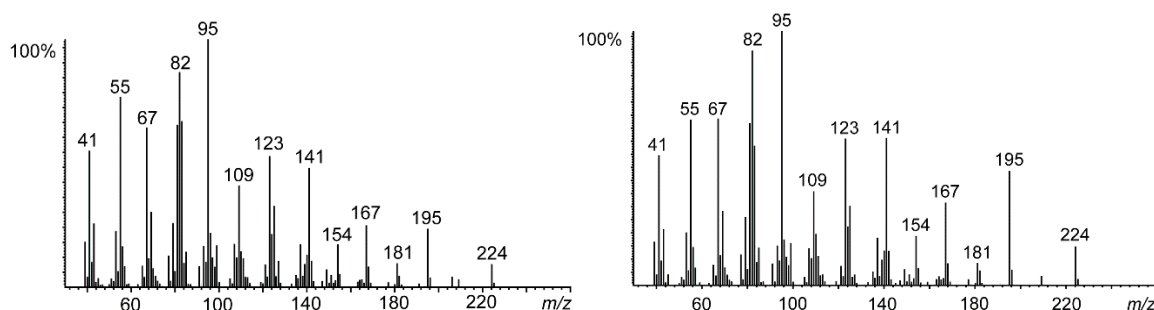


Abb. 36. Links: Massenspektrum von einem der synthetisierten Diastereomere. Rechts: Massenspektrum vom natürlichen Gephyromantolid C (**74**).

Dies legte die Vermutung nahe, dass es sich um Diastereomere handelt. Um eine bessere Trennung zu erreichen, wurde daher eine polare VF-WAX GC-Phase zur Analyse verwendet. Bei dieser Untersuchung zeigten sich deutliche Unterschiede in den RI, 2435 (natürliche Gephyromantolid C (**74**)) zu 2465 und 2493 der synthetisierten Produkte 6*R*,9*S*,10*R*-**74** und 6*S*,9*R*,10*S*-**74** (Abb. 37).



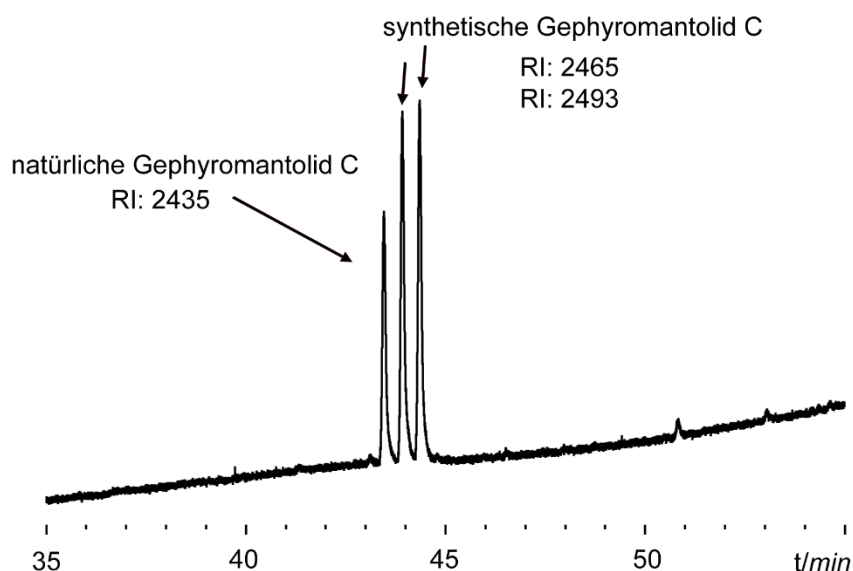


Abb. 37. Totalionenstromchromatogramm der Coinjektion von synthetisiertem Gephyromantolid C ( $6R,9S,10R$ -**74** und  $6S,9R,10S$ -**74**) mit natürlichem Gephyromantolid C (**74**) mit zugehörigen ermittelten RI auf polarer VF-WAX Säule (Temperaturprogramm: 5 min 50 °C, 2 °C/min bis 150 °C, 20 °C/min bis 250 °C, 5 min 250 °C).

Die Mischung aller vier Diastereomere gelang auf einer VF-WAX-Säule, jedoch nicht auf der unpolaren DB-5-Säule (Abb. 38).

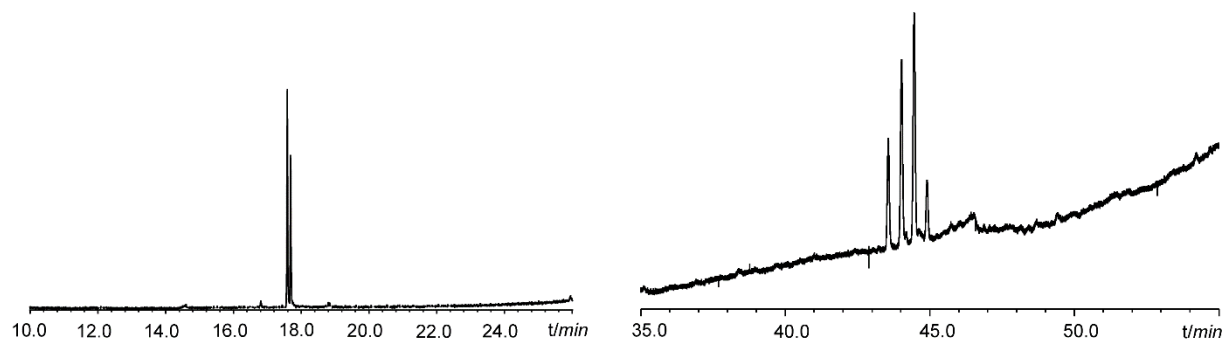
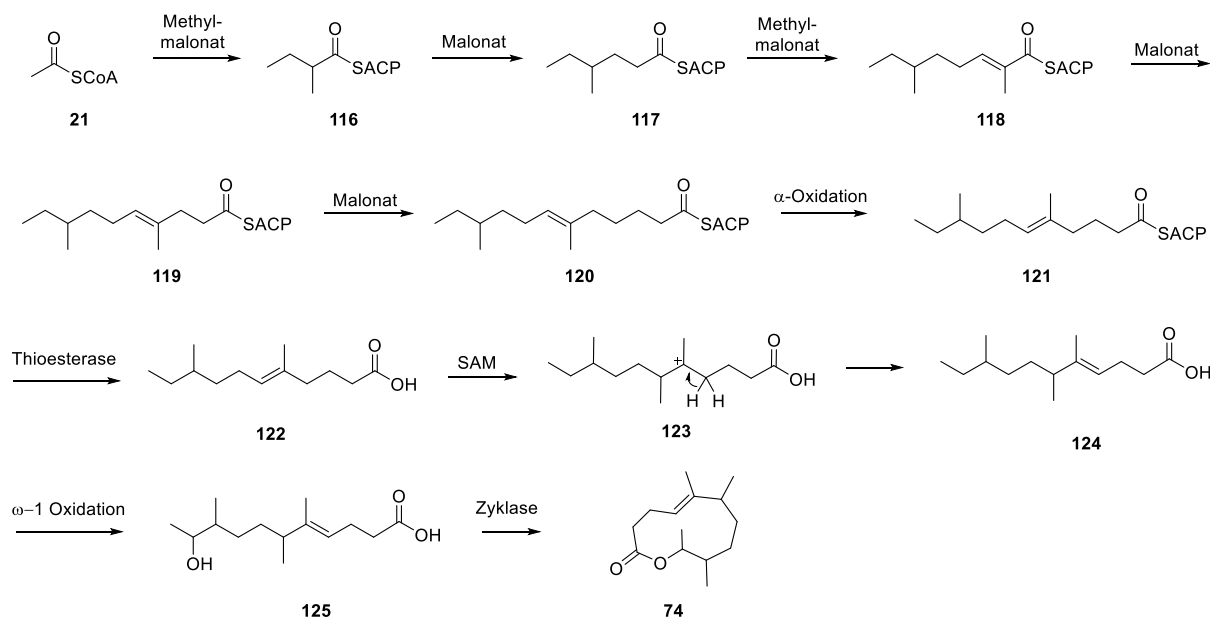


Abb. 38. Links: Mischung aller vier Diastereomere von Gephyromantolid C (**74**) auf einer HP-5-Chromatographie-Säule; Rechts: Mischung aller vier Diastereomere von Gephyromantolid C (**74**) auf einer VF-WAX-Chromatographie-Säule.

Die Syntheseprodukte  $6R,9S,10R$ -**74** und  $6S,9R,10S$ -**74** zeigen, dass das natürliche Gephyromantolid C (**74**) *E*-konfiguriert ist. Das natürliche Gephyromantolid C (**74**) besitzt daher eine *syn* 9,10-Anordnung der Substituenten. Der Strukturvorschlag von Poth wurde hinsichtlich der Konfiguration der Doppelbindung korrigiert, wohingegen die postulierte Position der Methylgruppe bestätigt werden konnte. Dies wirft die Frage auf wie das Makrolid **74** biosynthetisch hergestellt wird, da die Lage der Methylgruppe an C-6 ungewöhnlich ist. Es scheint, dass es wie Luteolid (**31**) auf die Fettsäurebiosynthese zurückzuführen ist. Eine potentielle Biosynthese ist in Schema 25 skizziert. Als Starteinheit könnte Acetyl-Coenzym A (**21**) dienen, welches mit Methylmalonat und Malonat zunächst erweitert wird und den ACP-gebundenen Vorläufer **117** bildet. Die anschließende Claisen-Kondensation mit Methylmalonat würde wie in

den vorherigen Schritten, unter Eliminierung von Wasser, die Doppelbindung in ACP-Vorläufer **118** liefern. Anschließend könnte nach Erweiterung mit zwei Malonateinheiten und einer Kettenverkürzung durch eine  $\alpha$ -Oxidation der Vorläufer **121** entstehen. Eine Thioesterase würde die freie Hydroxysäure **122** liefern, die mit S-Adenosylmethionin (SAM) in einer elektrophilen Addition das Carbokation **123** bildet. Unter Eliminierung eines benachbarten Wasserstoffatoms würde eine Doppelbindung ausgebildet werden. Die  $\omega$ -1 Oxidation führt die Alkoholfunktion ein und eine Zyklisierung würde Gephyromantolid C (**74**) liefern.<sup>[27]</sup>



Schema 25. Potentielle Biosynthese von Gephyromantolid C (**74**) nach Fettsäurebiosynthese.

Eine in der Arbeitsgruppe etablierte Arbeitsweise zur Strukturvorhersage von Schlawis berechnet IR-Spektren mit einer DFT-Methode und vergleicht diese mit IR-Spektren synthetisierter Verbindungen. Schlawis ermittelte für das natürlichen Gephyromantolid C (**74**) eine (6*RS*,9*RS*,10*RS*)-Konfiguration. Zu demselben Ergebnis kam Schlawis mit einer NMR Vorhersage für die natürliche Konfiguration von Gephyromantolid C (**74**) mittels einer DFT-Methode (Tabelle 5).<sup>[65,66]</sup> In Spalte 1 sind die gemessenen chemischen Verschiebungen des Naturstoffs gelistet und in Spalte 2 die Berechneten chemischen Verschiebungen mittels der DFT-Methode für die (6*RS*,9*RS*,10*RS*)-Konfiguration. Die empirische Korrektur ist in Spalte 3 angegeben und Spalte 4 zeigt den Betrag der Differenz von Spalte 1 und Spalte 3. Der Betrag der mittleren Abweichung (MAE) liefert ein hervorragendes Ergebnis von 0,8091. Ein guter Wert liegt unter 2. <sup>[65,66]</sup>

Tabelle 5. NMR Vorhersage für die natürliche Konfiguration von Gephyromantolid C (**74**) in C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> mit einer DFT-Methode.<sup>[65,66]</sup>

Naturstoff (ppm)	4E,6RS,9RS,10RS- <b>74</b> (ppm)	Korr (Emp)	Delta (Emp)
10,68	175,19	10,72	0,04
12,51	174,48	11,40	1,11
16,51	170,86	14,87	1,64
19,72	166,57	18,99	0,73
25,76	158,69	26,55	0,79
27,56	157,95	27,26	0,30
30,54	154,90	30,19	0,35
34,88	149,80	35,08	0,20
36,25	148,66	36,18	0,07
47,12	135,79	48,53	1,41
74,72	108,01	75,19	0,47
124,36	57,15	124,00	0,36
138,02	39,03	141,39	3,37
173,62	5,96	173,12	0,50
		MAE	<b>0,8091</b>

Die DFT-Vorhersage der natürlichen Konfiguration von Gephyromantolid C (**74**) muss nun mit einer Synthese überprüft werden. Dies lässt sich mit der bereits dargestellten Synthese unter der Verwendung von (2S,3S)-2,3-Dimethyloxiran (2S,3S-**105**) und des acylierten Evans-Oxazolidinons S-**39** erhalten. Vorteilhaft erweist sich dabei, dass sich nur ein Enantiomer bildet und somit nur ein Stereoisomer als Makrolid isoliert werden würde. Ein Vergleich mit dem natürlichen Makrolid würde Aufschluss über die absolute Konfiguration und der Vorhersage der Methode von Schlawis geben.

### 3.2.5 Analysen weiterer Femoraldrüsenextrakte der Mantellid Frösche

Im Folgenden werden die Analysen weiterer Femoraldrüsenextrakte verschiedener Mantellid Frösche dargestellt. Wenn nicht explizit erwähnt handelt es sich bei den Extrakten um männliche Frösche. Die identifizierten Verbindungen wurden durch die NIST- und Arbeitsgruppendatenbank anhand ihrer Massenspektren und Retentionsindices zugewiesen. Die Konzentrationen der gefundenen Verbindungen wurden durch das Verhältnis zum größten Peak dargestellt: xxx: 30-100%, xx: 10-30%, x: 1-10%, 0: kleiner als 1%.

Tabelle 6. Femoraldrüsenextrakt von *Gephyromantis klemmeri*

RI-Wert	Verbindung	Konzentration
1271	Phoracantholid I ( <b>10</b> )	x
1437	X-Methyl-10-undecanolid	x
1586	Diastereomer von Gephyromantolid C ( <b>74</b> )	xx
1988	Palmitinsäureethylester	x
2035	unbekannte Verbindung mit M+: 278 (B: 95, 41, 67, 121, 209)	0

# Analysen weiterer Femoraldrüsenextrakte der Mantellid Frösche

2039	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> : 280 (B: 81. 55, 67, 182, 196)	0
2156	evtl. Linolsäureethylester, kein Referenz-RI vorhanden	x
2188	Octadecansäureethylester	o
2236	Arachidonsäure	xx
2843	Squalen	xxx

Tabelle 7. Femoraldrüsenextrakt von *Gephyromantis leucomaculatus*

RI-Wert	Verbindung	Konzentration
1476	11-Dodecanolid	xxx
1520	6-Methyl-11-dodecanolid	0
1601	Verbindung <b>A</b> , Gephyromantolid B ( <b>30</b> )	xxx
1634	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 236 (B: 82. 67, 109, 155, 207)	0
1643	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 220 (B: 91. 79, 119, 133, 147)	0
1653	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 224 (B: 81. 67, 95, 126, 180)	0
1659	evtl. 13-Tetradecanolid, kein Referenz-RI vorhanden	0
1676	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 236 (B: 68. 95, 123, 168, 194)	0
1692	Tridecansäureethylester	0
1696	2-Pentadecanon	0
1713	Frogolid ( <b>15</b> )	0
1725	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 234 (B: 107. 68, 91, 121, 166)	0
1740	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 226 (B: 67. 82, 97, 124, 165)	0
1758	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 234 (B: 121. 82, 111, 166)	0
1765	Tetradecansäure	0
1780	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 266 (B: 109. 69, 123, 177, 223)	0
1790	Tetradecansäureethylester	0
1821	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 234 (B: 82. 93, 121, 134, 166)	x
1838	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 254 (B: 55. 98, 111, 182, 211)	0
1850	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 254 (B: 55. 69, 97, 111, 210)	0
1860	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 282 (B: 55. 95, 110, 154, 213)	0
1889	Pentadecansäureethylester	0
1896	2-Heptadecanon	0
1920	Hexadecansäureethylester	0
1943	(Z)-9-Hexadecensäure	0
1963	Ester mit M <sup>+</sup> 282 (B: 55. 73, 97, 129, 152, 194, 236, 256)	0
1971	Hexadecansäure	x
1990	Hexadecansäureethylester	x
2088	evtl. Methylester mit M <sup>+</sup> 294 (B: 67. 81, 95, 109, 157, 263).	0
2094	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 296 (B: 55. 79, 95, 180, 264)	0
2121	Stearinsäuremethylester	0
2140	(Z,Z)-9,12-Octadecadiensäure	x
2144	evtl. (E)-9-Octadecensäure, kein Referenz-RI vorhanden	0
2158	evtl. Linolsäureethylester, kein Referenz-RI vorhanden	x
2164	Ölsäureethylester	x
2189	Octadecansäureethylester	0
2275	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 328 (B: 67. 81, 95, 109, 263)	0
2280	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 280 (B: 55. 69, 83, 97, 222)	0
2306	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 332 (B: 108. 55, 98, 121, 267)	0
2655	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 349 (B: 69. 123, 149, 183, 209)	0
2797	(E,E,E)-Dodecansäure-3,7,11-trimethyl-2,6,10-dodecatrienyl ester	0
2844	Squalen	x
3267	Cholesterol	x

Tabelle 8. Femoraldrüsenextrakt von *Gephyromantis* sp. aff. *rivicola*

RI-Wert	Verbindung	Individuum 1	Individuum 2
1195	Octansäureethylester	0	-
1263	unbekanntes Makrolid M <sup>+</sup> 170 (B: 68. 84, 112, 141)	0	-
1271	Phoracantholid I ( <b>10</b> )	xx	xx
1366	unbekanntes Makrolid M <sup>+</sup> 184 (B: 98. 112, 140, 155)	x	xxx
1400	Decansäure	x	-
1411	Decansäureethylester	x	-
1469	unbekannte Verbindung M <sup>+</sup> 214 (B: 88. 101, 157, 169, 185)	0	-
1492	Undecansäureethylester	0	-
1564	Dodecansäure	x	-
1572	Diastereomer von Verbindung <b>A</b> (Gephyromantolid B, <b>30</b> )	0	-
1586	unbekannte Verbindung M <sup>+</sup> : 224 (B: 126. 109, 151, 191)	0	-
1591	Diastereomer von Verbindung <b>A</b> , (Gephyromantolid B, <b>30</b> )	xx	xx
1630	unbekannte Verbindung M <sup>+</sup> 210 (B: 69. 81, 123, 149, 167)	0	-
1663	unbekannte Verbindung M <sup>+</sup> 222 (B: 82. 123, 149, 179)	x	-
1698	Chloromethyldodecanoat	0	-
1789	Tetradecansäureethylester	x	-
1801	unbekannte Verbindung M <sup>+</sup> 250 (B: 182. 93, 123, 153, 235)	0	-
1852	evtl. Ethylester M <sup>+</sup> 270 (B: 88. 157, 227)	0	-
1888	Pentadecansäureethylester	0	-
1967	9-Hexadecensäureethylester	x	-
1989	Hexadecansäureethylester	xx	x
2064	(Z)-Ethyl-heptadec-9-enoat	0	-
2157	evtl. Linolsäureethylester, kein Referenz-RI vorhanden	x	-
2163	Ölsäureethylester	x	x
2168	(E)-9-Octadecensäureethylester	x	-
2188	Octadecansäureethylester	x	-
2258	unbekannte Verbindung M <sup>+</sup> 293 (B: 69. 123, 149, 177, 236)	0	-
2316	evtl. Arachidonsäureethylester (kein Referenz-RI vorhanden)	0	-
2456	unbekannte Verbindung M <sup>+</sup> 364 (B: 69. 123, 149, 321)	x	-
2656	unbekannte Verbindung M <sup>+</sup> 192 (B: 69. 123, 136, 149)	0	-
2839	Squalen	x	xx

Tabelle 9. Femoraldrüsenextrakt von *Gephyromantis granulatus*

RI-Wert	Verbindung	Individuum 1	Individuum 2	Individuum 3	Individuum 4	Individuum 5
1363	evtl. Ethylester mit M <sup>+</sup> 200 (B: 88. 43, 101, 110, 129, 137, 157)	-	-	-	-	0
1431	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 224 (B: 229. 73, 117. 129, 145)	-	-	-	0	0
1440	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 258 (B: 73. 117, 146, 159, 243)	-	-	-	0	
1440	evtl. (Trimethylsilyl)methyldecanoat, kein Referenz-RI	-	-	-	-	0
1456	evtl. Undecansäuretrimethylsilyl-ester, kein Referenz-RI	-	-	-	-	0
1476	11-Dodecanolid	xxx	xx	-	-	-
1513	4-Methyl-11-dodecanolid	0	-	-	-	-
1519	6-Methyl-11-dodecanolid	0	0	-		
1536	10-Methyl-11-dodecanolid	0	-	-	-	-
1550	Diastereomer von Gephyromantolid C (x)	-	-	-	0	-
1550	Gephyromantolid C ( <b>74</b> )	-	-	-	-	0
1555	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 191 (B: 191. 121, 146, 162)	-	0	-	-	-
1565	evtl. Makrolid mit M <sup>+</sup> 210 (B: 67. 81, 109, 124, 135, 150, 163)	0	-	-	-	-
1575	Diastereomer von Verbindung A, Gephyromantolid B ( <b>30</b> )	-	0	-	-	-
1590	Diastereomer von Verbindung A, Gephyromantolid B ( <b>30</b> )	-	-	x	x	x
1601	Verbindung A, Gephyromantolid B ( <b>30</b> )	xxx	xxx	-	-	-
1614	evtl. Diastereomer von 2,4,6,8-Tetramethylundeca-5,9-dien-11-olid	-	-	-	-	0
1630	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 236 (B: 82. 67, 109, 155, 207)	0	0	-	-	-
1637	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 220 (B: 91. 79, 119, 147, 165)	0	0	-	-	-
1648	unbekannte Säure mit M <sup>+</sup> 224 (B: 79. 93, 140, 164, 180)	0	0	-	-	-
1648	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 286 (B: 117. 73, 129, 145, 217)	-	-	-	0	0
1654	Trimethylsilyldodecanester	0	0	-	-	-
1670	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 236 (B: 68. 95, 123, 168, 194)	-	-	-	0	0
1675	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 236 (B: 123. 111, 135, 168)	0	-	-	-	-
1693	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 250 (B: 82. 67, 95, 123, 169)	-	-	-	0	0
1693	Ethyltridecanoat	0	0	-	-	-
1697	2-Pentadecanon	0	0	-	-	-
1716	Frogolid ( <b>15</b> )	x	x	-	-	0
1721	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 250 (B: 168. 67, 82, 109, 222)	-	-	-	-	0

# Flüchtige Verbindungen der Mantellidae

1730	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 252 (B: 95. 109, 137, 165, 223)	-	-	-	0	0
1736	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 250 (B: 109. 67, 82, 93, 168)	-	-	-	-	x
1736	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 250 (B: 168. 67, 82, 109, 121)	-	-	-	0	-
1748	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 294 (B: 73. 93, 117, 145, 271)	-	0	-	-	-
1756	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 234 (B: 107. 93, 121, 147, 191)	0	0	-	-	-
1760	Tetradecansäure	0	-	-	-	-
1762	evtl. Ester mit M <sup>+</sup> 254 (B: 88. 96, 110, 124, 166, 191, 208)	-	0	-	-	-
1779	evtl. 2,3-Dihydrofarnesylacetat	-	0	-	-	-
1780	evtl. Acetat mit M <sup>+</sup> 266 (B: 109. 69, 81, 123, 151, 177, 223)	0	-	-	-	-
1785	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 250 (B: 123. 93, 135, 182, 208)	-	-	0	0	x
1790	Tetradecansäureethylester	0	0	-	-	0
1797	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 264 (B: 67. 123, 182, 208)	-	-	0	-	-
1798	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 264 (B: 82. 67, 123, 182, 208)	-	-	-	0	0
1812	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 234 (B: 82. 93, 107, 135, 166)	0	0	-	-	-
1813	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 264 (B: 67. 82, 123, 182, 208)	-	-	xx	xx	-
1819	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 234 (B: 82. 93, 107, 121, 134)	0	-	-	-	-
1822	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 264 (B: 67. 82, 123, 182, 208)	-	-	-	-	xx
1831	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 266 (B: 95. 109, 123, 179, 209)	-	-	-	-	0
1837	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 264 (B: 182. 67, 82, 123, 153)	-	-	0	x	x
1838	unbekanntes Makrolid mit M <sup>+</sup> 254 (B: 55. 111, 151, 182, 211)	0	0	-	-	-
1847	Myristinsäuretrimethylsilyl ester	-	0	-	-	-
1850	unbekanntes Makrolid mit M <sup>+</sup> 254 (B: 55. 83, 152, 192, 210)	0	-	-	-	-
1854	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 264 (B: 67. 82, 123, 149, 235)	-	-	0	0	-
1855	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 264 (B: 67. 109, 137, 196, 227)	-	-	-	-	0
1857	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 278 (B: 109. 67, 82, 137, 196)	-	-	-	0	-
1860	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 270 (B: 55. 82, 95, 213, 252)	0	-	-	-	-
1860	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 270 (B: 88. 101, 157, 213, 241)	-	0	-	-	-
1867	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 278 (B: 196. 67, 109, 137, 222)	-	-	-	0	0
1878	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 278 (B: 196. 67, 109, 137, 222)	-	-	x	-	-
1880	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 278 (B: 196. 67, 109, 137, 222)	-	-	-	x	x

# Analysen weiterer Femoraldrüsenextrakte der Mantellid Frösche

1883	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 278 (B: 67. 82, 107, 137, 196)	-	-	x	x	x
1888	Pentadecansäureethylester	0	0	-	-	-
1896	2-Heptadecanon	0	0	-	-	-
1901	evtl. Makrolid mit M <sup>+</sup> 280 (B: 109. 123, 137, 193, 223, 251)	-	-	x	-	-
1902	evtl. Makrolid mit M <sup>+</sup> 280 (B: 123. 82, 95, 109, 137, 193, 223)	-	-	-	x	0
1914	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 278 (B: 67. 82, 107, 137, 196)	-	-	xxx	xxx	xxx
1935	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 280 (B: 95. 82, 109, 137, 223)	-	-	-	-	0
1939	Palmitoleinsäure	0	-	-	-	-
1945	Pentadecansäuretrimethylsilylester	-	0	-	-	-
1958	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 278 (B: 67. 82, 137, 196, 249)	-	-	0	0	x
1962	Ethylester mit M <sup>+</sup> 282 (B: 55. 69, 88, 110, 123, 152, 194, 236)	-	0	-	-	-
1962	unbekannter Ester mit M <sup>+</sup> 282 (B: 55. 96, 152, 195, 237)	-	-	0	-	-
1963	Hexadecansäure	x	-	-	-	-
1967	Ethylester mit M <sup>+</sup> 282 (B: 55. 69, 88, 110, 123, 152, 194, 237)	-	0	-	-	0
1977	9-Hexadecensäureethylester	-	0	0	-	0
1990	Hexadecansäureethylester	x	x	x	0	x
2016	evtl. (E)-9-Hexadecensäuretrimethylsilylester, kein Referenz- RI vorhanden	-	0	-	-	-
2031	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 258 (B: 177. 91, 133, 163, 225)	-	-	-	0	0
2043	Hexadecansäuretrimethylsilylester	-	-	-	-	0
2044	Palmitinsäuretrimethylsilylester	-	0	-	-	-
2053	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 278 (B: 81. 55, 95, 149, 249)	-	-	-	-	0
2056	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 294 (B: 67. 81, 95, 123, 150)	-	0	-	-	-
2064	(Z)-9-Heptadecensäureethylester	-	0	-	-	-
2071	(Z)-9-Heptadecensäureethylester	0	0	-	-	-
2088	Heptadecansäureethylester	0	-	-	-	0
2135	(Z,Z)-9,12-Octadecadiensäure	0	-	-	-	-
2140	evtl. (Z)-11-Octadecensäure, kein Referenz-RI vorhanden	0	-	-	-	-
2158	evtl. Linolsäureethylester, kein Referenz-RI vorhanden	x	x	x	0	x
2164	Ölsäureethylester	0	x	x	0	x
2168	(E)-9-Octadecensäureethylester	-	-	0	-	x
2188	Octadecansäureethylester	0	x	x	0	0
2208	(Z,Z)-9,12-Octadecadiensäuretrimethylsilylester	-	0	-	-	-
2234	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 286 (B: 161. 91, 119, 133, 204)	-	-	-	0	0
2271	evtl. Ethylester mit M <sup>+</sup> 324 (B: 55. 123, 139, 194, 236)	0	-	-	-	-
2275	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 328 (B: 67. 95, 109, 136, 178)	0	-	-	-	-



2287	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 288 (B: 203. 84, 135, 230, 255)	-	-	-	x	-
2305	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 328 (B: 58. 67, 95, 263)	-	-	-	-	0
2306	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 332 (B: 98. 154, 194, 248, 267)	0	-	-	-	-
2316	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 332 (B: 79. 91, 150, 175, 203)	-	0	-	-	0
2332	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 286 (B: 271. 95, 133, 201, 243)	-	-	x	-	-
2336	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 286 (B: 271. 95, 133, 201, 243)	-	-	-	-	x
2388	Arachinsäureethylester	-	0	-	-	-
2693	Heptacosan	-	0	-	-	-
2797	Farnesyldecanoat	0	-	-	-	-
2845	Squalen	x	x	-	-	0
2977	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 368 (B: 368. 147, 213, 353)	0	-	-	-	-
3163	Cholesterol	x	x	0	0	x

Tabelle 10. Femoraldrüsenextrakt von *Mantidactylus mocquardi*

RI-Wert	Verbindung	Konzentration
1164	evtl. 8-Methyl-2-nonanol	0
1168	evtl. (E)-2-Octensäuremethylester	x
1244	(E)-2-Octensäureethylester	0
1267	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 184 (B: 127. 95, 110, 142, 153)	0
1271	Phoracantholid I ( <b>10</b> )	x
1283	Phoracantholid J ( <b>11</b> )	0
1376	Makrolid mit M <sup>+</sup> 184 (B: 98. 69, 4, 111, 124, 137, 148; RI mit 2-Methyl-9-decanolid zu stark abweichend, MS ähnlich)	0
1411	Decansäureethylester	0
1469	11-Dodecanolid	x
1533	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 191 (B: 191. 91, 121, 146, 162)	x
1642	evtl. Cucujolid III ( <b>18</b> ), kein Referenz-RI vorhanden	0
1650	evtl. Tetradecan-13-olid, kein Referenz-RI vorhanden	0
1670	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 238 (B: 163. 123, 135, 179)	x
1988	Hexadecansäureethylester	x
2155	evtl. Linolsäureethylester, kein Referenz-RI vorhanden	0
2161	Ölsäureethylester	0
2188	Octadecansäureethylester	0
2288	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 288 (B: 203. 149, 215, 255)	0
2838	Squalen	x
3223	Cholesterol	xxx

Tabelle 11. Femoraldrüsenextrakt von *Mantidactylus femoralis*

RI-Wert	Verbindung	Individuum 1	Individuum 2 (weiblich)
960	Benzaldehyd	-	x
1061	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 142 (B: 58. 43, 71, 84, 124)	0	-
1071	6-Methyloctan-2-ol	xx	-

# Analysen weiterer Femoraldrüsenextrakte der Mantellid Frösche

1155	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 156 (B: 58. 43, 71, 98, 123)	0	-
1165	evtl. 8-Methyl-2-nonanol, kein Referenz-RI vorhanden	xx	-
1268	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 184 (B: 127. 69, 95, 110, 153)	-	0
1270	evtl. 8-Methyldecan-2-ol, kein Referenz-RI vorhanden	x	-
1368	8-Methyl-9-dodecanolid	xx	-
1382	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 152 (B: 55. 68, 81, 109, 124)	x	-
1459	evtl. 6,10-Dimethyl-5,9-undecadien-2-on, kein Referenz-RI vorhanden	x	-
1494	δ-Decalacton	0	-
1663	evtl. Makrolid mit M <sup>+</sup> 224 (B: 81. 55, 67, 111, 123, 153, 168)	0	-
1757	evtl. Makrolid mit M <sup>+</sup> 238 (B: 81. 67, 94, 109, 123, 140, 167)	0	-
1780	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 233 (B: 191. 118, 144, 162)	-	0
1847	Myrisitinsäuretrimethylsilylester	-	0
1861	evtl. Makrolid mit M <sup>+</sup> 252 (B: 67. 55, 81, 94, 109, 154, 168)	0	
1889	Pentadecansäureethylester	-	0
1938	(Z)-9-Hexadecensäure	-	0
1945	Pentadecansäuretrimethylsilylester	-	0
1946	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 266 (B: 67. 55, 81, 109, 182)	0	-
1962	Hexadecansäure	-	x
1968	(E)-9-Hexadecensäureethylester	-	0
1968	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 282 (B: 55. 88, 152, 194, 237)	0	-
1988	Hexadecansäureethylester	0	x
2018	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 278 (B: 69. 81, 95, 136, 191)	x	-
2040	evtl. Säure mit M <sup>+</sup> 280 (B: 67. 55, 81, 95, 123, 136, 182, 196)	0	-
2072	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 278 (B: 99. 80, 136, 151, 179)	0	0
2088	Hexadecansäureethylester	-	0
2131	(Z,Z)-9,12-Octadecadiensäure	-	x
2137	Ölsäure	-	x
2156	evtl. Linolsäureethylester, kein Referenz-RI vorhanden	0	x
2162	Ölsäureethylester	0	x
2168	(E)-9-Octadecensäureethylester	-	0
2188	Octadecansäureethylester	0	x
2236	evtl. Arachidonsäure, kein Referenz-RI vorhanden	0	
2276	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 328 (B: 67. 81, 95, 109, 263)	-	0
2305	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 305 (B: 98. 85, 154, 194, 248)	0	-
2311	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 307 (B: 98. 85, 208, 222, 264)	0	-
2455	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 384 (B: 131. 203, 236, 259)	0	-

2841	Squalen	xx	0
3222	Cholesterol	xx	xxx

Tabelle 12. Femoraldrüsenextrakt von *Mantidactylus sp. aff. femoralis* „Simpona“

RI-Wert	Verbindung	Konzentration
1138	evtl. 3-Methyl-2-Heptensäuremethylester, kein Referenz-RI	0
1168	evtl. (E)-2-Octensäureethylester, kein Referenz-RI	0
1236	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 170 (B: 114. 55, 83, 127, 139)	0
1268	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 184 (B: 127. 69, 95, 110, 153)	0
1271	Phoracantholid I ( <b>10</b> )	x
1283	Phoracantholid J ( <b>11</b> )	0
1296	Methylester mit M <sup>+</sup> 184 (B: 114. 69, 82, 95, 127, 152)	0
1344	Methylester mit M <sup>+</sup> 184 (B: 114. 69, 83, 95, 127, 153)	x
1414	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 198 (B: 114. 83, 95, 127, 167)	0
1447	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 198 (B: 114. 82, 95, 127, 167)	0
1470	11-Dodecanolid	x
1505	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 204 (B: 93. 69, 79, 107, 119)	0
1549	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 210 (B: 67. 81, 96, 126, 150)	0
1554	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 194 (B: 55. 69, 98, 125, 168)	0
1558	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 210 (B: 67. 55, 81, 96, 150)	0
1574	Diastereomer von Verbindung A, Gephyromantolid B ( <b>30</b> )	0
1579	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 224 (B: 126. 81, 95, 109, 154)	0
1586	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 224 (B: 126. 67, 95, 109, 151)	x
1594	Verbindung A, Gephyromantolid B ( <b>30</b> )	xx
1670	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 238 (B: 163. 123, 135, 179)	x
1786	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 296 (B: 75. 108, 130, 143, 184)	0
1817	Verbindung C <sub>+</sub> , M <sup>+</sup> 240 (B: 225. 91, 115, 197)	x
1905	Diastereomer von Verbindung mit RI 1817	0
1926	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 282 (B: 109. 81, 102, 139, 182)	0
1988	Hexadecansäureethylester	0
2021	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 278 (B: 69. 81, 95, 136, 191)	0
2133	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 295 (B: 85. 98, 140, 182, 238)	0
2156	evtl. Linolsäureethylester, kein Referenz-RI vorhanden	0
2162	Ölsäureethylester	0
2188	Octadecansäureethylester	0
2197	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 288 (B: 43. 81, 147, 190, 246)	0
2236	evtl. Arachidonsäure, kein Referenz-RI vorhanden	0
2289	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 288 (B: 203. 43, 84, 135, 255)	x
2318	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 272 (B: 204. 45, 95, 135, 189)	0
2800	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 372 (B: 69. 81, 99, 168, 248)	0
2844	Squalen	xx
3223	Cholesterol	x

Tabelle 13. Femoraldrüsenextrakt von *Mantidactylus sp. aff. femoralis*

RI-Wert	Verbindung	Konzentration
1267	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 184 (B: 127. 69, 95, 110, 153)	0
1344	Methylester mit M <sup>+</sup> 184 (B: 114. 69, 83, 95, 127, 153)	x
1446	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 198 (B: 114. 82, 95, 127, 167)	0
1461	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 177 (B: 132. 51, 77, 104, 149)	x
1469	11-Dodecanolid	0
1533	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 191 (B: 191. 65, 121, 146, 176)	x

Analysen weiterer Femoraldrüsenextrakte der Mantellid Frösche

1590	Diastereomer von Verbindung <b>A</b> , (Gephyromantolid B, <b>30</b> )	x
1672	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 238 (B: 163. 123, 135, 179)	0
1815	Verbindung <b>C</b> , M <sup>+</sup> 244 (B: 229. 79, 93)	x
1988	Hexadecansäureethylester	0
2155	evtl. Linolsäureethylester, kein Referenz-RI vorhanden	0
2161	Ölsäureethylester	0
2235	evtl. Arachidonsäure, kein Referenz-RI vorhanden	x
2838	Squalen	0
3222	Cholesterol	xxx

Tabelle 14. Femoraldrüsenextrakt von *Guibemantis* sp. aff. *bicalcaratus* „variabilis“

RI-Wert	Verbindung	Individuum 1	Individuum 2
1468	Makrolid mit M <sup>+</sup> 196 (B:67. 41, 55, 81, 96, 109, 136, 149, 167)	-	0
1524	Makrolid mit M <sup>+</sup> 196 (B: 55. 81, 95, 112, 125, 153, 167)	x	-
1591	Diastereomer von Verbindung <b>A</b> , (Gephyromantolid B, <b>30</b> )	x	0
1614	evtl. Makrolid mit M <sup>+</sup> 208 (B: 81. 94, 108, 126, 154)	0	-
1704	Frogolid ( <b>15</b> )	-	xx
1724	evtl. Makrolid, Ähnlichkeit mit Gephyromantolid C ( <b>74</b> ), M <sup>+</sup> 224 (B: 55. 125, 135, 149, 168, 181, 195)	x	-
1738	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 244 (B: 79. 119, 133, 173, 202)	0	-
1787	Ähnlichkeit mit Verbindung <b>C</b> , M <sup>+</sup> 242 (B: 227. 146, 187)	0	-
1788	Verbindung <b>C</b> <sub>+</sub>	-	x
1815	Verbindung <b>C</b> <sub>-</sub>	x	-
1827	Diastereomer von Verbindung <b>C</b>	-	x
1853	Verbindung <b>C</b>	0	0
1868	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 268 (B: 68. 82, 94, 127, 222)	0	-
1890	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 244 (B: 67. 94, 121, 149, 229)	0	-
1915	terpenartige Verbindung mit M <sup>+</sup> 274 (B: 69. 81, 95, 150, 231)	xxx	-
1923	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 256 (B: 241. 77, 93, 129, 197)	-	x
1977	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 254 (B: 195. 91, 128, 221, 239)	-	x
1985	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 256 (B: 241. 93, 145, 185, 223)	-	x
1989	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 280 (B: 81. 97, 107, 180, 206)	x	-
1999	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 280 (B: 81. 95, 121, 149, 197)	0	-
2006	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 236 (B: 68. 82, 96, 166, 208)	0	-
2032	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 258 (B: 177. 133, 225, 243)	xx	-
2057	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 254 (B: 254. 91, 129, 195, 221)	-	0

2062	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 260 (B: 227. 161, 175, 245)	0	-
2066	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 258 (B: 69. 147, 227, 243)	0	-
2073	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 256 (B: 241. 91, 131, 145, 199)	-	x
2074	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 258 (B: 95. 163, 223, 243)	0	-
2082	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 258 (B: 258. 185, 225, 240)	0	-
2096	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 242 (B: 69. 151, 177, 203)	0	-
2163	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 256 (B: 256. 159, 185, 228)	0	-
2171	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 286 (B: 147. 43, 91, 173, 243)	-	0
2196	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 288 (B: 43. 107, 161, 203, 246)	0	-
2288	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 288 (B: 203. 135, 175, 230)	0	-
2332	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 286 (B: 271. 161, 201, 243)	0	-
2360	terpenartige Verbindung mit M <sup>+</sup> 342 (B: 69. 95, 121, 149, 273)	-	x
2367	terpenartige Verbindung mit M <sup>+</sup> 342 (B: 69. 95, 121, 149, 273)	xx	-
2839	Squalen	0	-
3231	Cholesterol	x	-

Tabelle 15. Femoraldrüsenextrakt von *Mantidactylus multiplicatus*

RI-Wert	Verbindung	Konzentration
1160	evtl. 8-Methyl-2-nonanol	x
1267	Phoracantholid I ( <b>10</b> )	0
1280	Phoracantholid J ( <b>11</b> )	xx
1292	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 140 (B: 43. 87, 97, 112, 125)	0
1880	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 268 (B: 127. 43, 57, 159, 229)	0
1976	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 242 (B: 141. 57, 115, 159, 171)	x
2072	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 257 (B: 155. 84, 98, 171, 186)	x
2170	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 271 (B: 43. 115 159, 169, 177)	0
2269	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 346 (B: 43. 98, 159, 183, 285)	xx
2465	unbekannte Verbindung, M <sup>+</sup> nicht charakterisierbar (B: 43. 98, 112, 159, 211, 227, 283, 313, 326)	x
2637	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 353 (B: 43. 55, 98, 159, 236)	x
2646	unbekannte Verbindung, M <sup>+</sup> nicht charakterisierbar (B: 43. 55, 98, 159, 207, 237, 281, 352)	x
2664	unbekannte Verbindung, M <sup>+</sup> nicht charakterisierbar (B: 43. 57, 98, 159, 239, 311, 341, 354)	xx
2860	unbekannte Verbindung, M <sup>+</sup> nicht charakterisierbar (B: 43. 55, 98, 159, 171, 207, 227, 265, 367, 380)	0

Tabelle 16. Femoraldrüsenextrakt von *Mantidactylus sp. aff. betsileanus*

RI-Wert	Verbindung	Konzentration
1267	Phoracantholid I ( <b>10</b> )	x
1280	Phoracantholid J ( <b>11</b> )	xxx
2645	evtl. 1,3-Diaceto-2-myrisitin	x
2664	evtl. 2,3-Diacetylpalmitoyl Glycerol	xxx

Tabelle 17. Femoraldrüsenextrakt von *Mantidactylus charlotteae*

RI-Wert	Verbindung	Konzentration
1267	Phoracantholid I ( <b>10</b> )	xxx

Tabelle 18. Femoraldrüsenextrakt von *Guibemantis liber*

RI-Wert	Verbindung	Konzentration
1586	Verbindung <b>A</b> , Gephyromantolid B ( <b>30</b> )	0
1703	Frogolid ( <b>15</b> )	x
1975	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 254 (B: 195. 183, 210, 221)	x
2024	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 258 (B: 177. 133, 163, 225)	0
2056	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 254 (B: 254. 129, 165, 221)	0
2073	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 256 (B: 241. 91, 145, 199)	x
2367	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 342 (B: 69. 81, 95, 137, 273)	xxx
2387	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 356 (B: 69. 81, 95, 137, 206)	0
2397	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 356 (B: 69. 81, 95, 137, 287)	x
2453	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 356 (B: 69. 81, 83, 131, 149)	0
2833	Squalen	xx
2870	Squalen	0
2888	Squalen	x

Tabelle 19. Femoraldrüsenextrakt von *Gephyromantis corvus*

RI-Wert	Verbindung	Konzentration
1588	Verbindung <b>A</b> , Gephyromantolid B ( <b>30</b> )	xxx
1812	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 281 (B: 240. 146, 197, 225)	0
1829	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 282 (B: 225. 129, 143, 240)	0
2024	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 258 (B: 117. 91, 133, 225, 243)	x
2826	Squalen	x

Tabelle 20. Femoraldrüsenextrakt von *Guibemantis flavobrunneus*

RI-Wert	Verbindung	Konzentration
1371	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 182 (B: 80. 67, 96, 124, 153)	0
1459	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 204 (B: 80. 124, 133, 161, 177)	0
1463	evtl. Dodecanolid M <sup>+</sup> 196 (B: 81. 121, 140, 149, 167)	0
1465	11-Dodecanolid	0
1501	α-Farnesen	x
1538	unbekannte Verbindung M <sup>+</sup> 218 (B: 69. 137, 162, 175, 191)	0
1585	Verbindung <b>A</b> , Gephyromantolid B ( <b>30</b> )	x
1640	Diastereomer von Verbindung <b>D</b> , Gephyromantolid C ( <b>74</b> )	x
1702	Frogolid ( <b>15</b> )	0

1756	evtl. Ethylester mit M <sup>+</sup> 254 (B: 88. 138, 155, 166, 191, 208)	0
1786	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 240 (B: 225. 183, 197, 210)	0
1825	Diastereomer von Verbindung <b>C</b>	0
1904	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 274 (B: 69. 150, 163, 205, 231)	xx
1921	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 256 (B: 241. 181, 197, 233)	0
1941	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 288 (B: 69. 150, 163, 219, 245)	0
1954	evtl. Ethylester mit M <sup>+</sup> 282 (B: 88. 81, 152, 194, 236)	0
1983	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 256 (B: 241. 93, 145, 185, 223)	x
1988	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 256 (B: 177. 81, 164, 195, 223)	0
1994	Terpenoide Verbindung mit M <sup>+</sup> 288 (B: 69. 150, 164, 231, 245)	0
2364	Terpenoide Verbindung mit M <sup>+</sup> 342 (B: 69. 137, 192, 231, 273)	xxx
2386	Terpenoide Verbindung mit M <sup>+</sup> 356 (B: 69. 137, 206, 245, 287)	x
2396	Terpenoide Verbindung mit M <sup>+</sup> 356 (B: 69. 137, 150, 203, 287)	x
2827	Squalen	x
3209	Cholesterol	0

Tabelle 21. Femoraldrüsenextrakt von *Gephyromantis tandroka*

RI-Wert	Verbindung	Konzentration
1585	Verbindung <b>A</b> , Gephyromantolid B ( <b>30</b> )	x
1812	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 240 (B: 240. 95, 115, 146, 197)	0
1832	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 264 (B: 67. 82, 93, 123, 182)	0
1848	Verbindung <b>C</b>	x
1851	Verbindung <b>C</b> <sub>+</sub> , M <sup>+</sup> 240 (B: 225. 91, 115, 197)	0
1877	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 278 (B: 67. 107, 137, 196, 222)	0
1908	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 278 (B: 67. 107, 137, 196, 222)	xxx
1952	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 278 (B: 149. 137, 196, 222)	0
1986	Hexadecansäureethylester	0
1997	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 258 (B: 225. 91, 146, 197, 243)	x
2024	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 258 (B: 177. 91, 133, 163, 225)	xx
3209	Cholesterol	x

Tabelle 22. Femoraldrüsenextrakt von *Gephyromantis schilfi*

RI-Wert	Verbindung	Konzentration
1765	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 282 (B: 145. 131, 227, 242)	0
1812	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 240 (B: 240. 146, 197, 225)	0
1848	Verbindung <b>C</b>	x
1851	Verbindung <b>C</b> <sub>+</sub> , M <sup>+</sup> 240 (B: 225. 91, 115, 197)	0
1957	evtl. Ethylester mit M <sup>+</sup> 282 (B: 55. 194, 236, 253)	0
1983	Hexadecansäureethylester	xx
1997	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 258 (B: 225. 197, 211, 240)	x
2025	unbekannte Verbindung mit M <sup>+</sup> 258 (B: 177. 133, 163, 225)	xx
2150	evtl. Linolsäureethylester, kein Referenz-RI vorhanden	xx
2156	evtl. Ethylester mit M <sup>+</sup> 310 (B: 55. 180, 222, 235, 264)	x
2162	evtl. Ethylester mit M <sup>+</sup> 310 (B: 55. 180, 222, 235, 264)	x
2182	Octadecansäureethylester	x
3209	Cholesterol	x

Die Hautabstriche der weiblichen Frösche *Gephyromantis leucomaculatus*, *Gephyromantis sp. aff. rivicola*, *Guibemantis sp. aff. bicalcaratus „variabilis“*, *Blommersia wittei* und *Mantidactylus*

*charlotteae* zeigen neben dem Anästhetikum und Cholesterol keine weiteren Verbindungen. Das Femoraldrüsenextrakt des männlichen Frosches *Mantella crocea* enthielt lediglich das Anästhetikum. Das Femoraldrüsenextrakt des weiblichen Frosches *Mantidactylus femoralis* beinhaltet Säuren und Ester mit unterschiedlichen Kettenlängen in relativ geringer Konzentration. *Mantidactylus charlotteae* wurde nicht gesondert dargestellt, da es sich bei der Verbindung um das bereits identifizierte Phoracantholid I (**10**) handelt. Generell ist keine einheitliche Tendenz der enthaltenen Verbindungen der Femoraldrüsenextrakte in einer Art gegeben. Im Falle von *Gephyromantis luteus* beinhalten beide Femoraldrüsenextrakte exakt dieselben Verbindungen in fast identischer Konzentration. In *Gephyromantis sp. aff. rivicola* sind in einem Femoraldrüsenextrakt eines Individuums 31 Verbindungen enthalten, wohin gehend in einem weiteren Individuum nur sechs davon vorhanden sind. In *Gephyromantis granulatus* weisen jeweils zwei der insgesamt fünf untersuchten Individuen eine ähnliche Extraktzusammensetzung auf. Es sind viele weitere unbekannte flüchtige Verbindungen in den Extrakten enthalten, deren Struktur unbekannt ist. Es verdeutlicht erneut wie flexibel die Biosynthese der Mantellid Frösche zu sein scheint.



### 3.3 Odontobatrachidae

Eine kürzlich durchgeführte phylogenetische Studie der afrikanischen Stromschnellenfrösche eröffnete überraschenderweise, aufgrund von molekularer Divergenz und unterschiedlichen morphologischen Eigenschaften, die neue Gattung *Odontobatrachus*. Diese taucht als einzige Gattung der endemischen Familie Odontobatrachidae vom westlichen Guinea bis hin zur westlichen Elfenbeinküste in der Nähe von Flussströmen oder Wasserfällen auf. Der Gattungsname *Odontobatrachus* basiert auf den griechischen Wörtern odous = Zahn (Genetiv: odontos) und batrachos = Frosch. Diese Bezeichnung beschreibt die außergewöhnlichen, langen Oberkieferzähne und Fangzähne am unteren Kiefer der Frösche.<sup>[67]</sup> Genau wie die Mantellidae besitzen die Männchen Femoraldrüsen an der Unterseite ihrer Schenkel.<sup>[68]</sup>

#### 3.3.1 Femoraldrüsenanalyse von *Odontobatrachus*

Es wurden die Femoraldrüsenextrakte verschiedener Arten der Gattung *Odontobatrachus* in DCM per GC/MS untersucht. Exemplarisch ist in Abbildung 39 eine Analyse des Extraktes von *Odontobatrachus arndti* zu sehen.

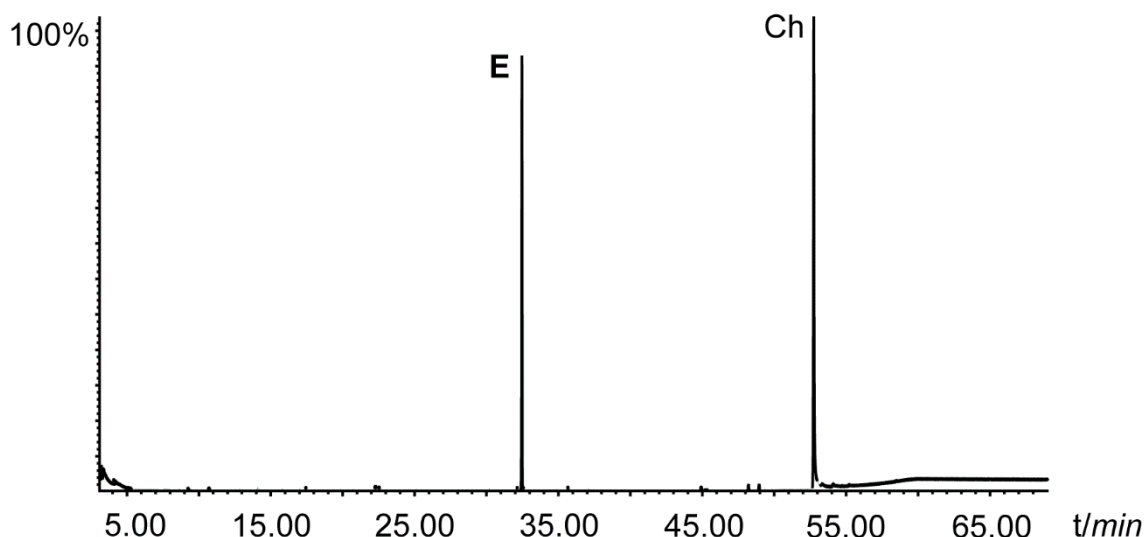


Abb. 39. Totalionenstromchromatogramm des Femoraldrüsenextraktes von *Odontobatrachus arndti*. Ch: Cholesterol

Neben der unbekannten Verbindung **E** tritt Cholesterol als weitere Verbindung auf. Das Massenspektrum der Verbindung **E** ist in Abb. 40 dargestellt. Es weist eine Ähnlichkeit mit dem Massenspektrum der unbekannten Verbindung **C** des Femoraldrüsenextraktes vom Mantellid Frosch *Gephyromantis tahotra* auf. Neben den unterschiedlichen Intensitäten der Fragmentionen unterscheidet sich der ermittelte RI: 1836 von dem des Mantellid Frosches (RI: 1851).

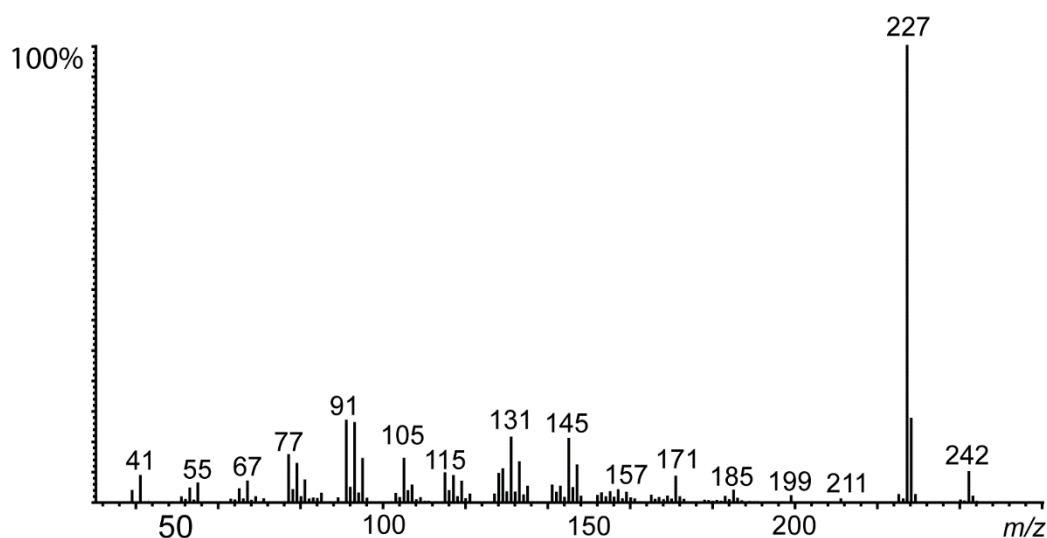


Abb. 40. EI-Massenspektrum der unbekannten Verbindung **E** des Femoraldrüsenextraktes von *Odontobatrachus arndti*.

Die hochaufgelöste Molekülmasse der Verbindung zeigt ein Molekülion von  $m/z$  242.20474 (berechn.: 242.20345), welches einer Summenformel von  $C_{18}H_{26}$  entspricht. Das IR-Spektrum der Verbindung **E**, dass per GC/IR erhalten wurde, zeigt das Vorhandensein von aromatischen bzw. olefinischen Strukturelementen im Molekül ( $3049.9\text{ cm}^{-1}$ ,  $1587.2\text{ cm}^{-1}$ ,  $719.6\text{ cm}^{-1}$ , Abb. 41).<sup>[69]</sup>

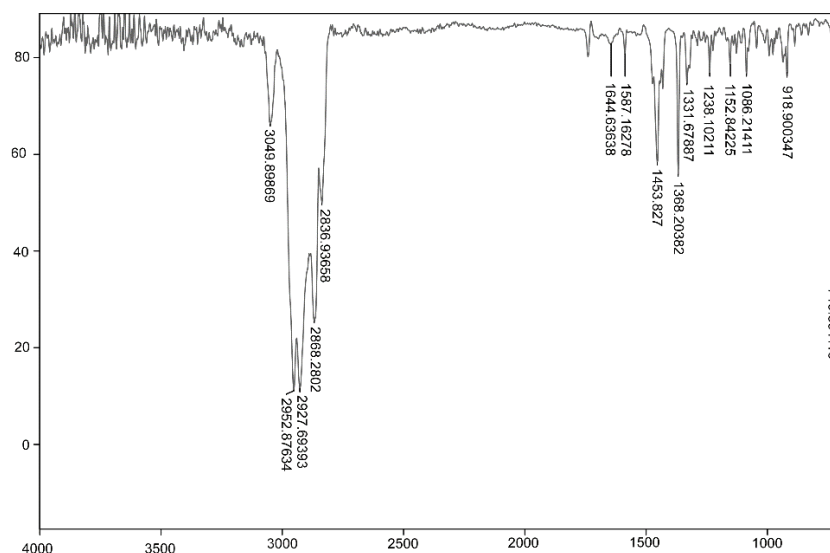


Abb. 41. IR-Spektrum der unbekannten Verbindung **E** aus dem Femoraldrüsenextrakt von *Odontobatrachus arndti*.

Eine Mikrohydrierung lieferte weitere Strukturinformationen (Abb. 42). Die Molekülmasse erhöhte sich auf vier u, welches zwei Doppelbindungen entspricht. Die insgesamt sechs enthaltenen Doppelbindungsäquivalenten der Verbindung **E** können daher auf vier Ringe und zwei Doppelbindungen aufgeteilt werden. Des Weiteren bildeten sich während der Mikrohydrierung

drei Diastereomere, die dasselbe Massenspektrum mit unterschiedlichen Intensitäten der Fragmentationen aufweisen.

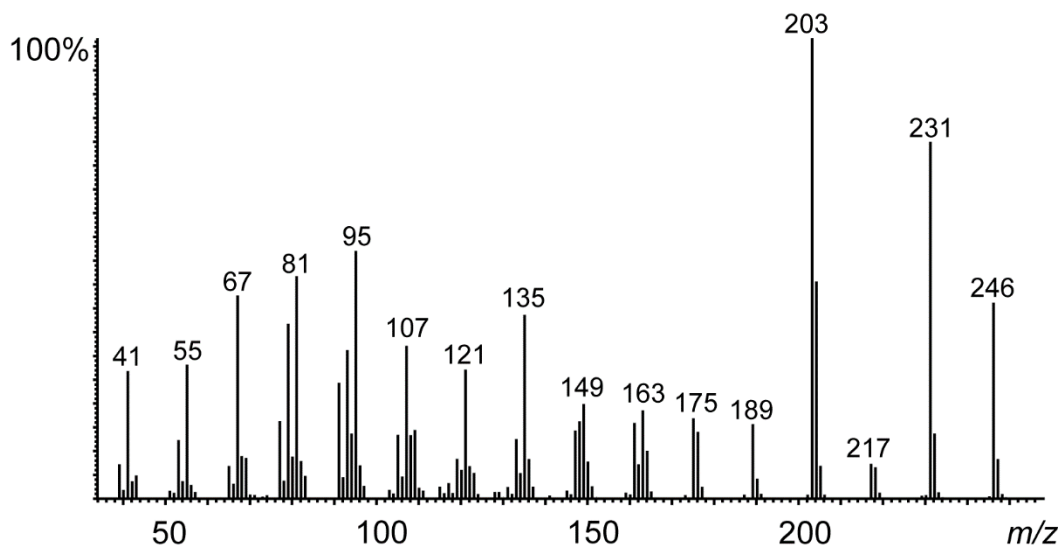


Abb. 42. EI-Massenspektrum der hydrierten unbekannten Verbindung **E**.

Erwartungsgemäß enthielt das IR-Spektrum der hydrierten Probe (Abb. 43) lediglich die C-H Valenzschwingungen ( $2951.1\text{ cm}^{-1}$  –  $2858.3\text{ cm}^{-1}$ ) und C-H Deformationsschwingungen ( $1474.7\text{ cm}^{-1}$  –  $1378.4\text{ cm}^{-1}$ ).<sup>[69]</sup> Zusätzliche Mikroreaktionen für den Erhalt von weiteren Strukturinformationen stellt sich für die Verbindung **E** als schwierig heraus, da die Lokalisation der Doppelbindung mithilfe von Dimethyldisulfid in einem Ringsystem keinen Aufschluss geben würde. Auch eine elektrochemisch durchgeführte allylische Oxidation mit Verbindung **E** erweist sich als nicht praktikabel, da durch Umlagerungen und Bildung von Nebenprodukten keine nützlichen Informationen erhalten werden können.

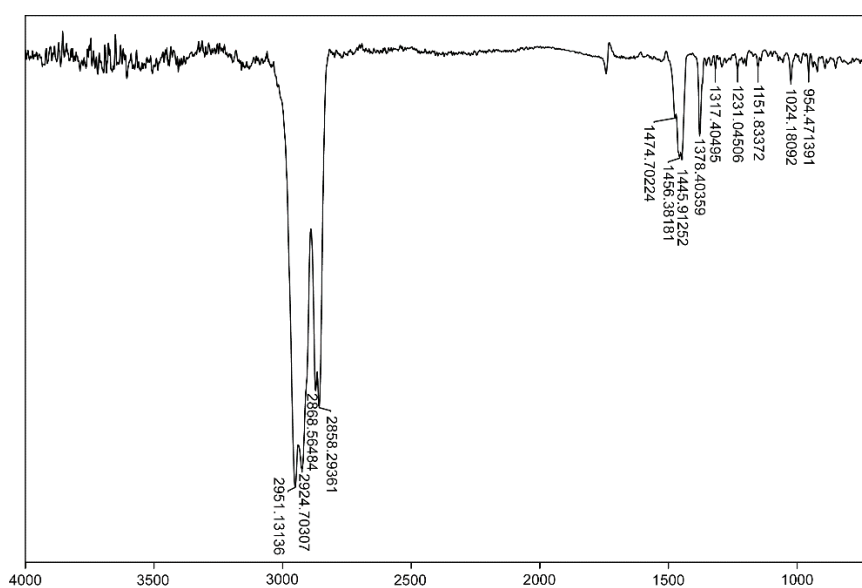


Abb. 43. IR-Spektrum der hydrierten Verbindung **E** aus dem Femoraldrüsenextrakt von *Odontobatrachus arndti*.

Eine Reihe weiterer Arten von *Odontobatrachus* wurden auf die Inhaltsstoffe der Femoraldrüsen per GC/MS untersucht (Tabelle 23-27). Viele der Extrakte wiesen dasselbe Totalionenstromchromatogramm wie in Abb. 40 auf, dessen relative Konzentrationen von Verbindung **E** und Cholesterol sich in einigen Fällen unterschied.

Die meisten Extrakte von *Odontobatrachus arndti* enthielten nur die unbekannte Verbindung **E**. In einigen Fällen war eine weitere unbekannten Verbindung **E<sub>+</sub>** vorhanden (Abb. 44), die nach HRMS-Daten eine weitere Doppelbindung als Verbindung **E** aufweist ( $m/z$  240.18814; berechn.: 240.18780;  $C_{18}H_{24}$ , 7 Doppelbindungsäquivalente). Die relative Konzentration beider Verbindungen **E** und **E<sub>+</sub>** unterschied sich von Spezies zu Spezies. Des Weiteren wurden neben den Femoraldrüsenextrakten auch Extrakte aus den Unterkieferdrüsen untersucht. Diese beinhalteten neben Cholesterol keine weiteren Verbindungen.

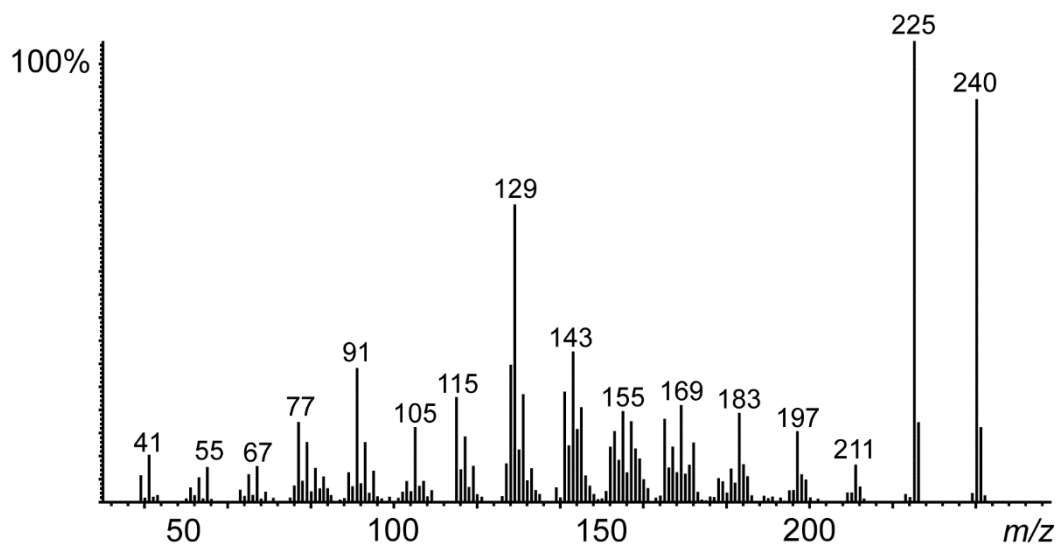


Abb. 44. EI-Massenspektrum der unbekannten Verbindung **E<sub>+</sub>** mit einer weiteren Doppelbindung als Verbindung **E** aus dem Femoraldrüsenextrakt von *Odontobatrachus arndti*.

In *O. ziami* tauchte die unbekannte Verbindung **E** ausschließlich mit der unbekannten Verbindung **E<sub>+</sub>** auf. Die relative Konzentration der beiden Verbindungen zueinander schwankt und reicht neben Cholesterol von einem 1:1 Verhältnis bis fast zum alleinigen Auftreten der dreifachungesättigten Verbindung **E<sub>+</sub>**.

Die Femoraldrüsenextrakte von *Odontobatrachus fouta* zeigen keinen eindeutigen Trend, da die Verbindung **E** alleine, zusammen mit Verbindung **E<sub>+</sub>** oder nur Verbindung **E<sub>+</sub>** auftritt. Dasselbe ist für *O. natator* und *O. smithi* zu beobachten.

Die Analysen der Femoraldrüseninhalte sind in den Tabellen 23 bis 27 für die Arten aufgelistet. Die Konzentrationen der gefundenen Verbindungen wurden durch das Verhältnis zum größten Peak dargestellt: xxx: 30-100%, xx: 10-30%, x: 1-10%, 0: kleiner als 1%.

Tabelle 23. Untersuchte Femoraldrüseninhalte von *Odontobatrachus arndti*.

Individuum	Verbindung E (RI: 1836)	Verbindung E <sub>+</sub> (RI: 1840)	Cholesterol	weitere Verbindungen
1	xxx	-	xxx	unbekannte Verbindung M <sup>+</sup> 258 (B: 243), xx
4	xxx	-	xxx	-
5	x	-	xxx	-
7	xxx	-	xxx	-
8	xxx	-	xxx	-
10	xxx	-	xxx	-
15	xxx	-	xx	unbekannte Verbindung M <sup>+</sup> 258 (B: 243), x
16	xxx	-	xxx	unbekannte Verbindung M <sup>+</sup> 258 (B: 243), x
19	xxx	-	x	unbekannte Verbindung M <sup>+</sup> 258 (B: 243), x
20	xxx	-	xx	unbekannte Verbindung M <sup>+</sup> 258 (B: 243), x
23	xxx	-	xx	-
27	xxx	-	xx	unbekannte Verbindung M <sup>+</sup> 258 (B: 243), 0
28	-	-	xxx	-

Tabelle 24. Untersuchte Femoraldrüseninhalte von *Odontobatrachus ziami*.

Individuum	Verbindung E (RI: 1836)	Verbindung E <sub>+</sub> (RI: 1840)	Cholesterol	weitere Verbindungen
1	x	xxx	xxx	-
2	xx	xxx	-	-
3	x	x	xxx	-
4	x	xxx	xx	-
5	x	xxx	xxx	-
6	xxx	xxx	-	-
7	xx	xx	xxx	-
8	xxx	xxx	-	-
9	x	x	xx	-
10	xxx	xxx	-	-
11	xxx	xxx	xx	-
12	xxx	xxx	-	-
14	xxx	xx	-	-
16	xxx	xxx	-	-

Tabelle 25. Untersuchte Femoraldrüseninhalte von *Odontobatrachus fouta*.

Individuum	Verbindung E (RI: 1836)	Verbindung E <sub>+</sub> (RI: 1840)	Cholesterol	weitere Verbindungen
1	x	x	xx	-
2	-	-	x	-
3	xxx	xxx	-	-
4	xx	x	xxx	-
6	-	-	xxx	-

Tabelle 26. Untersuchte Femoraldrüseninhalte von *Odontobatrachus natator*.

Individuum	Verbindung <b>E</b> (RI: 1836)	Verbindung <b>E</b> <sub>+</sub> (RI: 1840)	Cholesterol	weitere Verbindungen
1	xx	x	xxx	-
2	xx	x	x	-
3	xxx	-	-	-
4	xxx	xxx	-	-

Tabelle 27. Untersuchte Femoraldrüseninhalte von *Odontobatrachus smithi*.

Individuum	Verbindung <b>E</b> (RI: 1836)	Verbindung <b>E</b> <sub>+</sub> (RI: 1840)	Cholesterol	weitere Verbindungen
1	x	0	xxx	-
2	0	-	-	-
5	-	-	xxx	-

Nach Vereinigung aller Extrakte die nur Verbindung **E** enthielten, wurde das Cholesterol säulenchromatographisch von der Verbindung **E** getrennt. Eine NMR-Analyse wurde durchgeführt und lieferte neben dem <sup>1</sup>H-NMR (Abb. 45), folgende 2D-NMR Spektren: <sup>1</sup>H,<sup>1</sup>H COSY, HSQC, HMBC und NOESY. Deutlich zu erkennen sind im <sup>1</sup>H-NMR die olefinischen Protonen (5.5-6 ppm) und das Vorhandensein von zwei Methylgruppen (ca. 0.9 ppm).

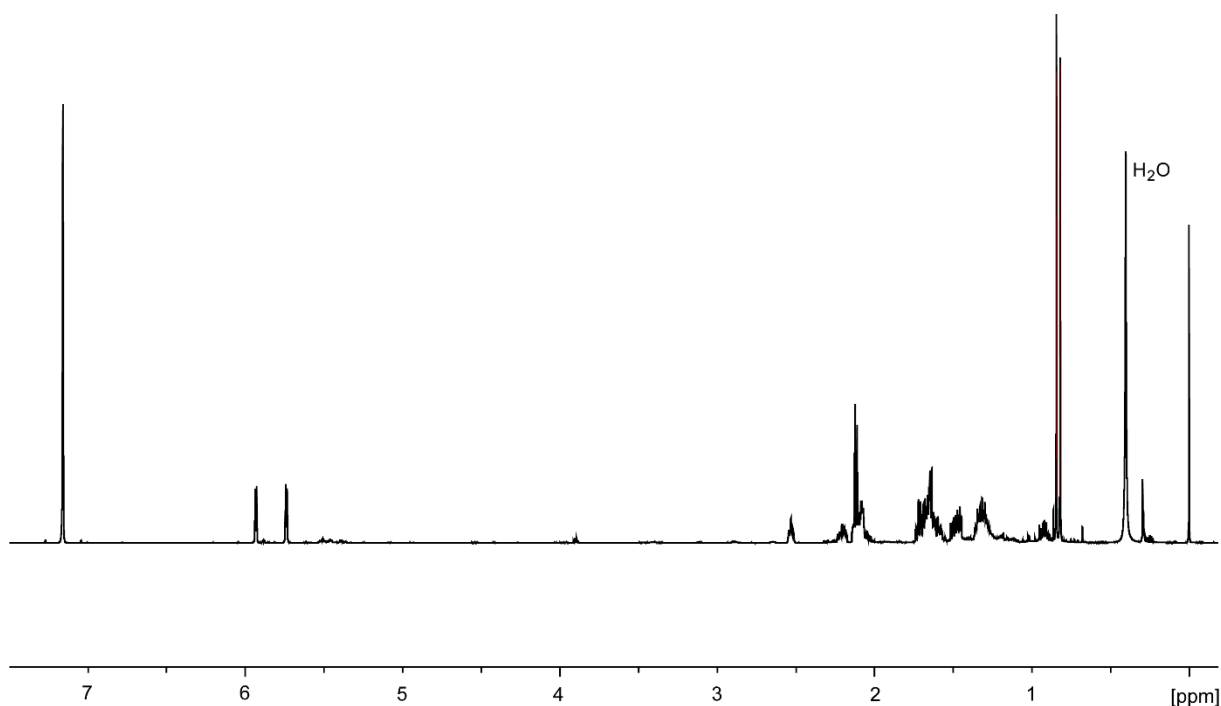


Abb. 45. <sup>1</sup>H-NMR (700 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) der unbekannten Hauptverbindung **E**.

Aufgrund der geringen Konzentration der Verbindung **E** wurden die <sup>13</sup>C-NMR Daten aus den 2D-Spektren HSQC und HMBC ermittelt. Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR Daten sind in Tabelle 28 aufgelistet.

Tabelle 28. NMR Daten der unbekannten Hauptverbindung **E** mit  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$  COSY und HMBC Korrelationen, gemessen in  $\text{C}_6\text{D}_6$  (700 MHz). Die  $^{13}\text{C}$ -Verschiebungen wurden durch die HMBC und HSQC Korrelationen ermittelt.

Atom Nr.	$^1\text{H}$	$^{13}\text{C}$	$^1\text{H}$ , $^1\text{H}$ COSY	HMBC
1	1.63-1.61 (m) 1.31-1.27 (m)	27.6 ( $\text{CH}_2$ )	2, 18	2, 17, 18
2	1.60-1.57 (m)	46.7 ( $\text{CH}$ )	1	1, 3, 16, 17, 18
3	1.68-1.66 (m) 1.52-1.48 (m)	22.7 ( $\text{CH}_2$ )	2, 4	2, 4
4	2.09-2.07 (m)	28.7 ( $\text{CH}_2$ )	3	3
5	-	127.6 ( $\text{C}_q$ )	-	3, 6, 7, 13
6	2.54-2.52 (m)	51.6 ( $\text{CH}$ )	7	7, 9, 11, 12
7	2.12 (dd) 2.11 (dd)	31.6 ( $\text{CH}_2$ )	6, 8, 9	8, 9
8	5.74 (dt)	130.0 ( $\text{CH}$ )	7, 9	7, 9
9	5.93 (dt)	143.1 ( $\text{CH}$ )	7, 8	7, 8, 11, 12
10	-	46.4 ( $\text{C}_q$ )	-	7, 8, 9, 11, 12
11	0.84 (d)	16.6 ( $\text{CH}_3$ )	-	12
12	1.74-1.69 (m)	33.8 ( $\text{CH}_2$ )	13	11, 13
13	2.24-2.17 (m) 2.10-2.09 (m)	24.3 ( $\text{CH}_2$ )	12	12
14	-	136.7 ( $\text{C}_q$ )	-	12, 13, 16, 17
15	-	44.0 ( $\text{C}_q$ )	-	2, 3, 16, 17, 18
16	0.82 (d)	18.8 ( $\text{CH}_3$ )	-	2, 17
17	1.48-1.45 (m) 1.36-1.33 (m)	35.9 ( $\text{CH}_2$ )	18	16, 18
18	1.66-1.64 (m)	21.4 ( $\text{CH}_2$ )	17	1, 17

Ein Strukturvorschlag wurde aus den Daten in Tabelle 28 postuliert und ist in Abb. 46 mit den  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$  COSY (links) und HMBC (rechts) Korrelationen abgebildet. Es handelt sich um einen terpenoiden Grundkörper mit zwei Fünf- sowie zwei Sechsringen.

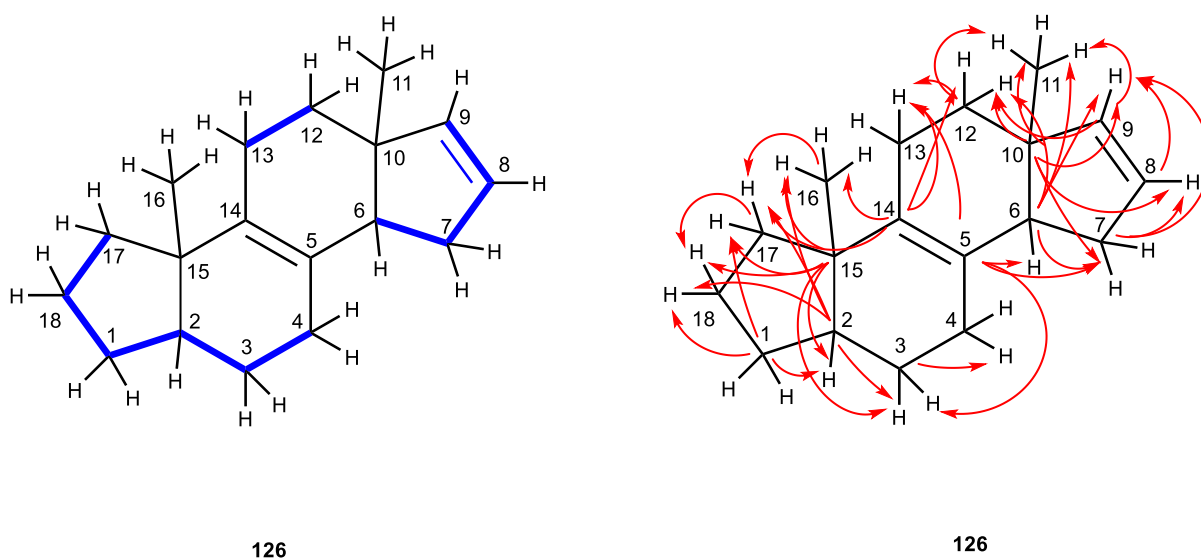


Abb. 46.  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$  COSY (links) und HMBC (rechts) Korrelationen der Hauptverbindung **E** (126).

Die Protonen an Atom C-1 (27.6 ppm) korrelieren im  $^1\text{H},^1\text{H}$  COSY mit den Protonen H-18 und H-2, während C-1 im HMBC mit den Protonen H-17, H-18 und H-2 korreliert. Atom C-2 (46.7 ppm) korreliert im HMBC mit den Protonen H-1 und H-3, sowie den Protonen H-16, H-17 und H-18. Die benachbarte  $\text{CH}_2$ -Gruppe C-3 kann durch die  $^1\text{H},^1\text{H}$  COSY Korrelation von Proton H-3 zu H-2 und H-4 und HMBC Korrelation von C-3 zu H-2 und H-4 zugeordnet werden. Die dazu benachbarte  $\text{CH}_2$ -Gruppe C-4 korreliert im  $^1\text{H},^1\text{H}$  COSY mit Proton H-3 und im HMBC mit Proton H-3. Das zu C-4 benachbarte quartäre Kohlenstoffatom C-5 kann aufgrund seiner Korrelationen im HMBC zu Proton H-3 zugewiesen werden und korreliert des Weiteren mit den Protonen H-6, H-7 und H-13. Aufgrund der Verschiebung von 127.6 ppm weist Atom C-5 eine Doppelbindung auf, die zu Atom C-14 führt. Die zu Atom C-5 benachbarte CH-Gruppe C-6 korreliert im  $^1\text{H},^1\text{H}$  COSY mit Proton H-7 und im HMBC mit H-9, H-11 und H-12. Die Protonen der  $\text{CH}_2$ -Gruppe an C-7 korrelieren im  $^1\text{H},^1\text{H}$  COSY mit H-6, H-8 und H-9 und Kohlenstoff C-7 im HMBC mit den Protonen H-8 und H-9. Die chemischen Verschiebungen der Atome C-8 (130.0 ppm) und C-9 (143.1 ppm) liegen im olefinischen Bereich und besitzen eine Doppelbindung. Proton H-8 korreliert im  $^1\text{H},^1\text{H}$  COSY mit den Protonen H-7 und H-9, während Proton H-9 mit H-7 und H-8 korreliert. Atom C-9 korreliert im HMBC neben den Protonen H-7 und H-8 mit den Protonen H-11 und H-12. Das zu Atom C-9 benachbarte quartäre Kohlenstoffatom C-10 (46.4 ppm) kann aufgrund seiner Korrelation im HMBC mit den Protonen H-7, H-8, H-9, H-11 und H-12 zugewiesen werden. An Atom C-10 ist die Methylgruppe C-11 (16.6 ppm) gebunden, die im HMBC mit Proton H-12 korreliert. Atom C-12 korreliert im HMBC mit Proton H-11 und H-13, während es im  $^1\text{H},^1\text{H}$  COSY mit Proton H-13 koppelt. Die zu Atom C-12 benachbarte  $\text{CH}_2$ -Gruppe C-13 korreliert im  $^1\text{H},^1\text{H}$  COSY und HMBC mit Proton H-12. Das quartäre Kohlenstoffatom C-14 weist aufgrund seiner Verschiebung von (136.7 ppm) auf eine Doppelbindung hin und kann aufgrund seiner Korrelationen im HMBC zu den Protonen H-12 und H-13, sowie zu den Protonen H-16 und H-17 zugeordnet werden. Das dazu benachbarte quartäre Kohlenstoffatom C-15 korreliert mit den Protonen H-2, H-3, H-16, H-17 und H-18 im HMBC. Die an Atom C-15 gebundene Methylgruppe C-16 korreliert im HMBC mit den Protonen H-2 und H-17. Die zu Atom C-15 benachbarte  $\text{CH}_2$ -Gruppe C-17 korreliert im  $^1\text{H},^1\text{H}$  COSY mit Proton H-18 und im HMBC mit Proton H-16 und H-18. Die wiederum benachbarte  $\text{CH}_2$ -Gruppe mit Atom C-18 korreliert im  $^1\text{H},^1\text{H}$  COSY mit H-17 und im HMBC mit H-1 und H-17. Das postulierte Ringsystem kann durch die HMBC Kopplungen von bspw. C-6 zu Proton H-9 und C-10 zu H-7 veranschaulicht werden, genauso wie bei der HMBC Kopplung von C-5 zu H-13 und C-2 zu H-17. Struktur **126** ist nun als Odontobrachadien benannt.

Da die Verbindung **E** (RI: 1836) ähnlich auch in *Gephyromantis tahotra* (Verbindung **C**, RI: 1851) auftaucht, handelt es sich wahrscheinlich um ein Diastereomer der Verbindung **E**. Das identifizierte Strukturelement **72** der Verbindung **C** kann in der aufgeklärten Struktur **126** wiedergefunden werden. Dabei handelt es sich um die Atome C-6 bis C-13, wobei Atom C-6 nicht



mit Atom C-7 verbunden wurde. Aufgrund der unterschiedlich verwendeten deuterierten Lösungsmittel ist ein Vergleich der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren nicht möglich.



### 3.4 Sexualpheromon von *Urolepis rufipes*

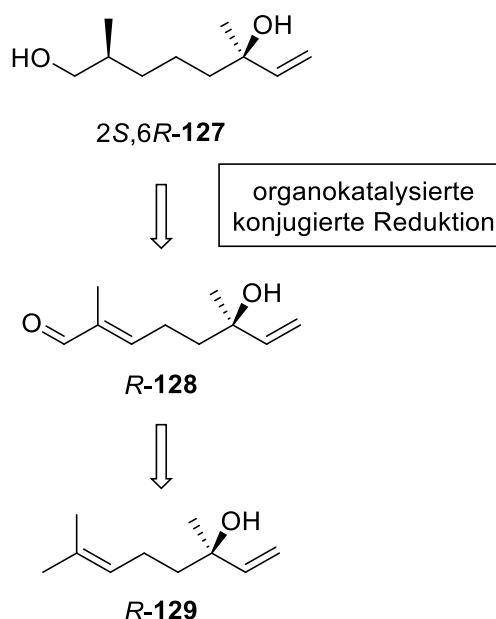
#### 3.4.1 Stand der Forschung

Grimm forschte im Rahmen einer Kooperation mit Prof. Ruther von der Universität Regensburg am Sexualpheromon der Männchen der parasitären Wespe *Urolepis rufipes*.<sup>[70]</sup> Die Weibchen von *U. rufipes* parasitieren Fliegen im Puppenstadium, die im Dung von Nutztieren zu finden sind. Männchen, die vor den Weibchen schlüpfen, setzen ein weißes Sekret von der Spitze ihres Abdomens frei und markieren damit ihren toten Wirt. Diese Markierungen wirken anziehend auf die Weibchen, die sich nach dem Schlüpfen mit den Männchen verpaaren.<sup>[71]</sup> Biologische Tests zeigen, dass ungepaarte Weibchen länger in der Umgebung von markierten Flächen bleiben. Dies belegt, dass eine Verhaltensänderung der Weibchen hervorgerufen wird und die Markierungen der Männchen als Pheromone wirken. Ein Dichlormethanextrakt von toten, männlichen Wespen von *Urolepis rufipes* wies nur eine Verbindung auf, woraufhin die Arbeitsgruppe um Ruther den Strukturvorschlag 2,6-Dimethyl-7-octen-1,6-diol (**127**) postulierte.<sup>[72]</sup> Grimm bestätigte mit einer racemischen Synthese die Struktur.<sup>[70,72]</sup> Eine gaschromatographische Analyse an chiraler Phase ergab, dass der Naturstoff enantiomerenrein vorliegt.<sup>[72]</sup> Der Weg zur Bestimmung der absoluten Konfiguration und die Synthese des Naturstoffs wird in den folgenden Kapiteln dargestellt.

#### 3.4.2 Synthese über eine biomimetische Hydrierung

Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration des Pheromons wurden reine Stereoisomere benötigt. Daher wurde zunächst eine Synthese zu (2*S*,6*R*)-2,6-Dimethyl-7-octen-1,6-diol (2*S*,6*R*-**127**) entwickelt. Sie ist an die racemische Synthese von Grimm angelehnt und nimmt seinen Ausblick auf die stereoselektive Synthese auf.<sup>[70]</sup> Das Stereozentrum an C-2 sollte durch eine organokatalysierte Transferhydrierung aus dem Aldehyd *R*-**128** hergestellt werden,<sup>[73]</sup> welcher wiederum aus dem natürlich vorkommenden Terpen-Alkohol (*R*)-Linalool (**129**) synthetisiert werden kann (Schema 26).

## Synthese über eine biomimetische Hydrierung

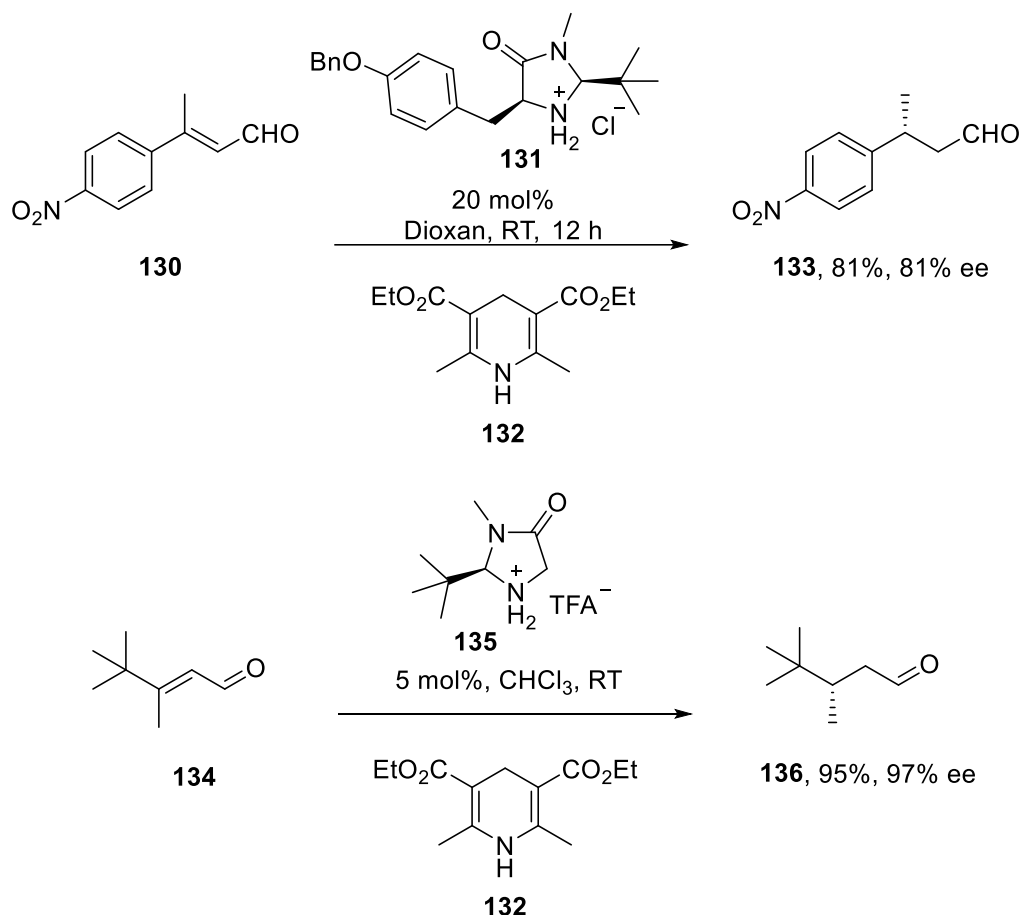


Schema 26. Retrosynthetische Analyse zur stereoselektiven Synthese von (2S,6R)-2,6-Dimethyl-7-octen-1,6-diol (**2S,6R-127**).

Die asymmetrische, organokatalysierte Transferhydrierung wird im folgenden Kapitel genauer diskutiert.

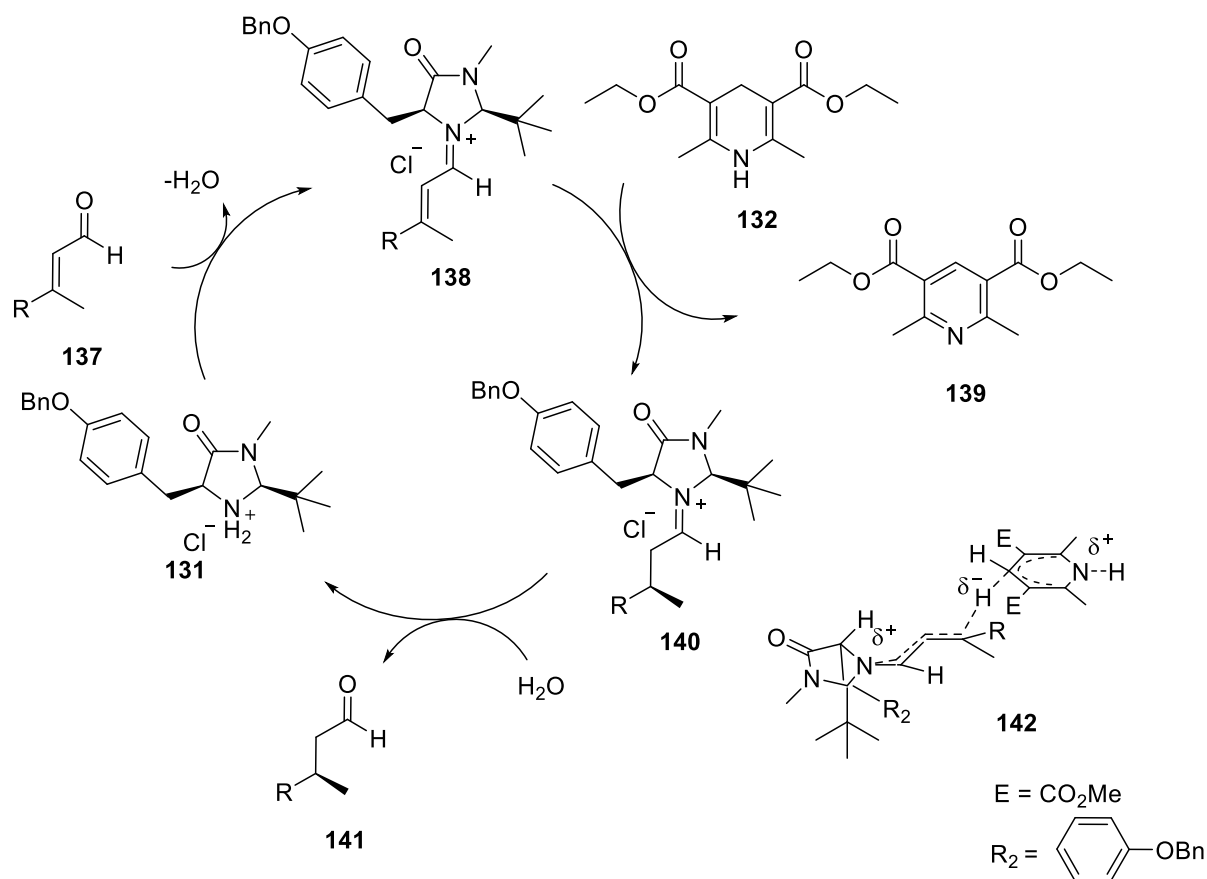
### 3.4.2.1 Organokatalysierte Transferhydrierung

In der Natur werden stereogene Zentren durch Enzyme gebildet, z.B. metallhaltige Reduktoren wie NADH. List konnte, inspiriert durch die Natur, eine biomimetische Transferhydrierung durchführen, bei der er den Hantzsch-Ester **132** als NADH-Analogon zusammen mit einem chiralen Aminkatalysator nutzte und Aldehyde enantioselectiv herstellte (Schema 27).<sup>[74]</sup> Fast zeitgleich konnte dies von MacMillan ebenfalls erreicht werden, der neben Aldehyden auch Ketone stereoselektiv reduzieren konnte (Schema 27).<sup>[75]</sup>



Schema 27. Erste organokatalysierte Transferhydrierung nach List (oben)<sup>[74]</sup> und fast zeitgleiche biometetische Reduktion nach MacMillan (unten)<sup>[75]</sup>.

Der Mechanismus der organokatalysierten Transferhydrierung kann mit dem im Schema 28 gezeigten Katalysezyklus veranschaulicht werden. Im ersten Schritt der Transferhydrierung bildet sich unter Dehydratisierung das Iminiumion **138**. Dieses wird vom Hantzsch-Ester **132** nucleophil in einer 1,4-Addition angegriffen, sodass sich nach Protonierung das Pyridin-Derivat **139** und das Iminiumion **140** bilden. Der enantiomerenangereicherte Aldehyd **141** wird unter Hydrolyse erhalten und der Aminkatalysator **131** wird zurückgebildet. Der von List postulierte Übergangszustand **142** zeigt, wie die Hydrid Übertragung vom Hantzsch-Ester **132** auf das Iminiumion **138** abläuft.<sup>[74]</sup>

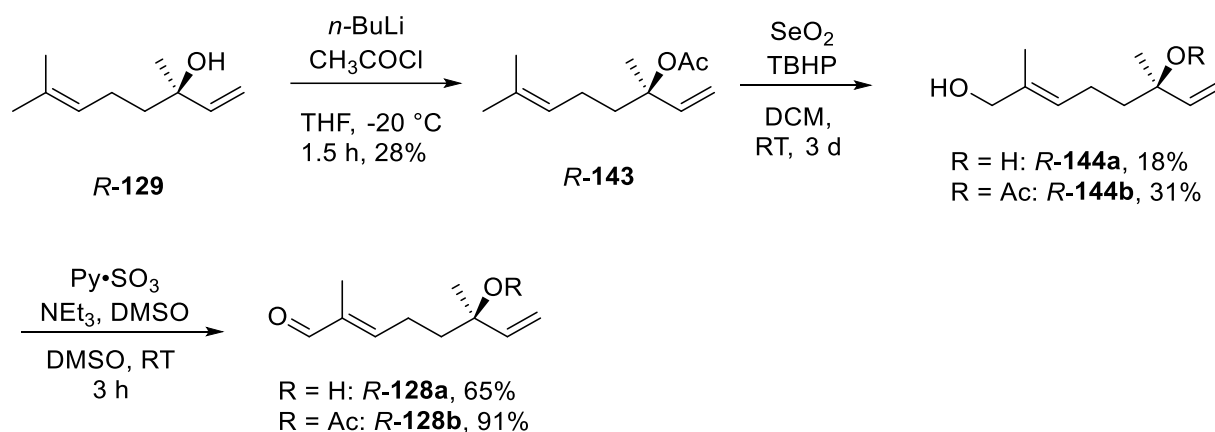


Schema 28. Von List vorgeschlagener Mechanismus zur stereoselektiven Transferhydrierung mit einem  $\alpha,\beta$ -ungesättigtem Aldehyd **137** und dem chiralen Aminkatalysator **131** und Hantzsch- Ester **132**.<sup>[74]</sup>

Die in beiden Gruppen getesteten Aldehyde bzw. Ketone haben gemein, dass sich die Methylgruppen in  $\beta$ -Position befinden. Daher ist die in der Retrosynthese dargestellte organokatalysierte Reduktion ein Versuch, die  $\alpha$ -Methylposition mit einer Transferhydrierung zu hydrieren.

#### 3.4.2.2 Synthese von (2*S*,6*R*)-2,6-Dimethyl-7-octen-1,6-diol (2*S*,6*R*-**127**)

Um sicherzustellen, dass die freie Hydroxygruppe von (*R*)-Linalool (**129**) in den nachfolgenden Reaktionsschritten nicht interferiert, wurde eine zweite Syntheseroute parallel durchgeführt, bei der die Hydroxygruppe als Acetat *R*-**143** geschützt ist (Schema 29).<sup>[76]</sup> Dies gelang mit Acetylchlorid und *n*-Butyllithium nur in geringer Ausbeute. Die sterische Hinderung am tertiären Alkohol verhindert die Schützung in guter Ausbeute. Die folgende Riley-Oxidation liefert die Allylalkohole *R*-**144a** und *R*-**144b** in beiden Syntheserouten in schlechter Ausbeute, wobei diese für die ungeschützte Variante noch geringer war.<sup>[77]</sup> Es konnten in beiden Fällen ca. 60% an Edukt wiedergewonnen werden. Parikh-Doering-Oxidation lieferte die beiden  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyde *R*-**128a** und *R*-**128b**.<sup>[41]</sup> Auch wurde eine bessere Ausbeute mit der geschützten Variante erzielt.



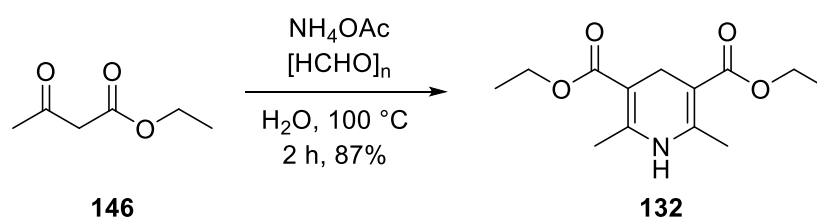
Schema 29. Synthese der Aldehyde **R-128a** und **R-128b** aus **(R)-Linalool (129)**.

Ein Grund für die schlechtere Ausbeute bei der Bildung des Aldehyds **R-128a** war, dass als Nebenprodukt der Lilac-Aldehyd **R-145** gebildet wurde (Schema 30), welcher per GC/MS identifiziert wurde.



Schema 30. Nebenproduktbildung von Lilac Aldehyd **R-145** bei der Oxidation von Allylalkohol **R-144a** unter Parikh-Doering-Bedingungen.

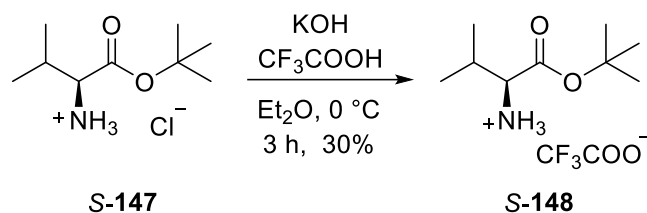
Für den folgenden Schlüsselschritt sollte das NADH-Analogon, der Hantzsch-Ester **132**, durch eine Kondensationsreaktion aus Acetessigester **146** und Paraformaldehyd in Gegenwart von Ammoniumacetat hergestellt werden (Schema 31).<sup>[70]</sup> Dies gelang in guter Ausbeute.



Schema 31. Synthese von Hantzsch-Ester **132** aus Acetessigester **146** nach der Hantzsch-Dihydropyridinsynthese.<sup>[70]</sup>

Um die Stereoinformation im Schlüsselschritt einzuführen, wurde ein chiraler Katalysator durch eine Anionenaustauschreaktion aus dem kommerziell erhältlichen L-Valin-*tert*-butylester Hydrochlorid (**S-147**) mittels Trifluoressigsäure und Kaliumhydroxid (Schema 32) hergestellt.<sup>[78]</sup>

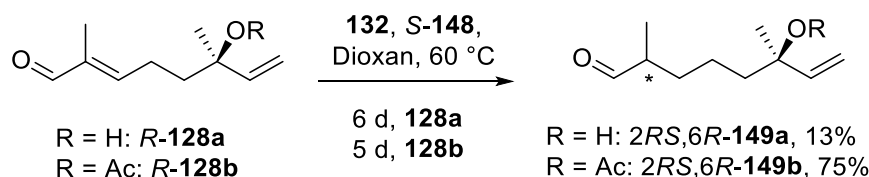
## Synthese über eine biomimetische Hydrierung



Schema 32. Anionenaustauschreaktion aus L-Valin-*tert*-butylester Hydrochlorid (**S-147**) mit Trifluoressigsäure und Kaliumhydroxid zum chiralen Aminkatalysator **S-148**.<sup>[78]</sup>

Der Katalysator wurde nur in einer Ausbeute von 30% erhalten. Eine mögliche Fehlerquelle liegt in der Geschwindigkeit, mit der die Trifluoressigsäure zum Reaktionsgemisch zugegeben wurde, da es bei zu schneller Zugabe nicht zur Ausfällung des Salzes kam.

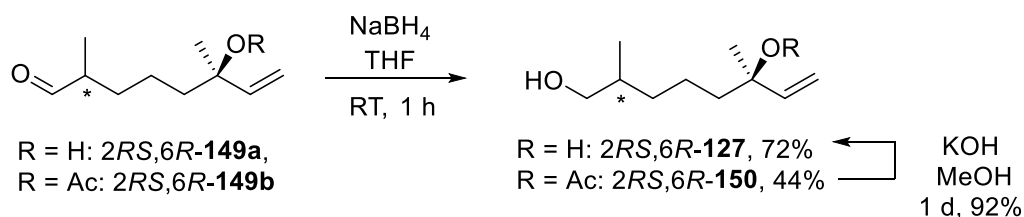
Nach der Herstellung beider Reaktanden wurde die biomimetische Transferhydrierung an den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden **R-128a** und **R-128b** getestet (Schema 33).<sup>[70]</sup>



Schema 33. Transferhydrierung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden **R-128a** und **R-128b** mit Hantzsch-Ester **132** und chiralem Aminkatalysator **S-148** zu den gesättigten Aldehyden **2RS,6R-149a** und **2RS,6R-149b**.<sup>[70]</sup>

Auch hier zeigte sich eine bessere Ausbeute mit der geschützten Hydroxygruppe, wobei unklar blieb, warum es bei **R-149a** zu der schlechten Ausbeute kam. Die von List und MacMillan getesteten Verbindungen weisen Nitro-, Cyano-, Amino- und Ketogruppen auf, wobei freie Hydroxygruppen nicht getestet wurden.<sup>[73–75]</sup> Die Enantioselektivität der Reaktion wurde erst nach der Synthese des Endprodukts, (2*S*,6*R*)-2,6-Dimethyl-7-octen-1,6-diol (**2S,6R-127**), überprüft.

Die Aldehyde **2RS,6R-149a** und **2RS,6R-149b** wurden anschließend mit Natriumborhydrid zu den Alkoholen **2RS,6R-127** und **2RS,6R-150** reduziert, und die Schutzgruppe bei Alkohol **2RS,6R-150** mit Kaliumhydroxid abgespalten (Schema 34).



Schema 34. Reduktion von Aldehyden **2RS,6R-149a** und **2RS,6R-149b** zu den Alkoholen **2RS,6R-127** und **2RS,6R-150** mit Natriumborhydrid und Entfernung der Schutzgruppe zum Diol **2RS,6R-127** mit Kaliumhydroxid.



Es zeigte sich, dass die schutzgruppenfreie Syntheseroute eine Gesamtausbeute von 1.1% über vier Stufen ergibt, während die Verwendung einer Schutzgruppe eine Gesamtausbeute von 2.6% über sechs Stufen liefert. Die Gesamtausbeute von 2.6% könnte weiterhin durch eine optimierte Schutzgruppeneinführung und Reduktion zum primären Alkohol **2RS,6R-127** verbessert werden.

### 3.4.2.3 Chiral-gaschromatographische Analyse

Die synthetisierten Alkohole **2RS,6R-127** wurden per GC an chiraler Phase untersucht. Beide Alkohole lieferten dasselbe Chromatogramm (Abbildung 47).

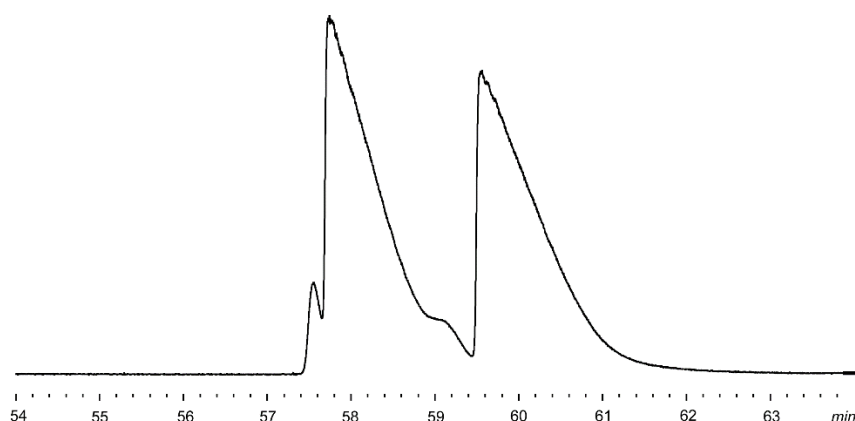
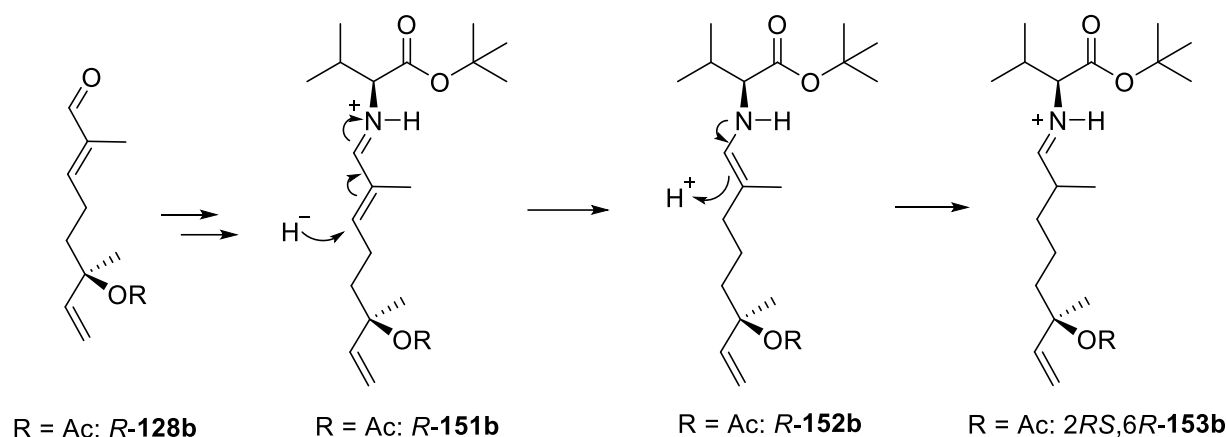


Abb. 47. Gaschromatogramm des Alkohols **2RS,6R-127** auf chiraler  $\beta$ -DEX 225-Säule.

Wie zu erkennen, sind zwei Peaks mit einem Verhältnis von 1:1 abgebildet. Da ein reines Enantiomer als Startmaterial verwendet wurde, bedeutet dies, dass zwei Diastereomere gebildet wurden. Das zeigt, dass die Transferhydrierung nicht stereoselektiv ablief und die beiden Alkohole **2S,6R-127** und **2R,6R-127** in einem Diastereomerengemisch von 1:1 vorliegen. Eine mögliche Erklärung für das Misslingen der Transferhydrierung ist für den Aldehyd **R-128b** in Schema 35 skizziert. Nach der Bildung des Iminiumions **R-151b** mit Aldehyd **R-128b** und Amin-Katalysator **S-148** greift ein Hydrid-Ion vom Hantzsch-Ester **132** in einer 1,4-nucleophilen Addition am Iminiumion **R-151b** an, sodass sich das Enamin **R-152b** bildet. Im nächsten Reaktionsschritt, der als entscheidender Schritt stereoselektiv ablaufen müsste, entsteht unter Protonierung das Iminiumion **R-153b**. Bei der Enamin/Imin-Tautomerisierung ist die  $\alpha$ -Position beteiligt. Dieser Schritt läuft offenbar ohne Einfluss des Katalysators ab, sodass eine Epimerisierung erfolgt.

## Synthese über eine biomimetische Hydrierung



Schema 35. Mögliche Erklärung des Misserfolgs zur stereoselektiven Transferhydrierung mit 2-Methylalkenal **R-128b**.

Es ist daher entscheidend, dass die Methylgruppe in  $\beta$ -Position liegt, da andernfalls eine Reduktion abläuft, jedoch nicht unter Bildung eines definierten Stereozentrums.

Obwohl die Reaktion nicht das gewünschte Produkt lieferte, konnte durch Coinjektionsexperimente mit dem von Grimm hergestellten racemischen Diastereomerengemisch<sup>[70,72]</sup> bestimmt werden, ob das Stereozentrum an C-6 im Naturstoff in (*R*) oder (*S*)-Konfiguration vorliegt. In Abbildung 48 ist das auf chiraler Gaschromatographie untersuchte racemische Diastereomerengemisch von 2,6-Dimethyl-7-octen-1,6-diol (**127**), abgebildet.<sup>[70,72]</sup>

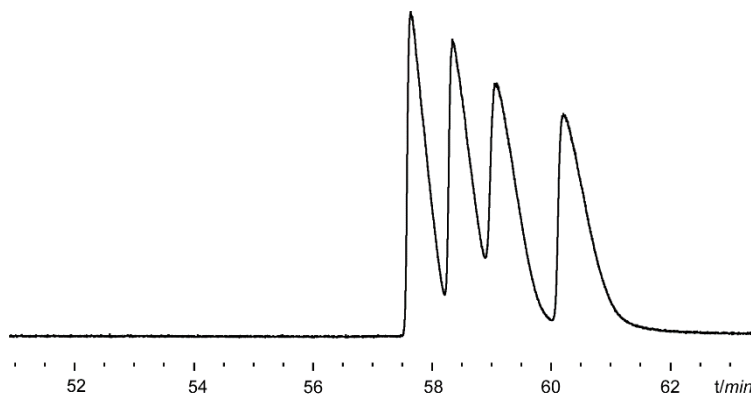


Abb. 48. Gaschromatogramm des racemischen Diastereomerengemisches von 2,6-Dimethyl-7-octen-1,6-diol (**127**), auf chiraler  $\beta$ -DEX 225 Säule.<sup>[70,72]</sup>

Bei der ersten eluierten Verbindung handelt es sich um das natürliche Stereoisomer, was bereits von der Arbeitsgruppe Ruther gezeigt wurde.<sup>[72]</sup> Die Coinjektion der Alkohole **2RS,6R-127** mit dem racemischen Gemisch (Abbildung 49) zeigt, dass das natürliche Stereoisomer an C-6 (*S*)-konfiguriert ist.

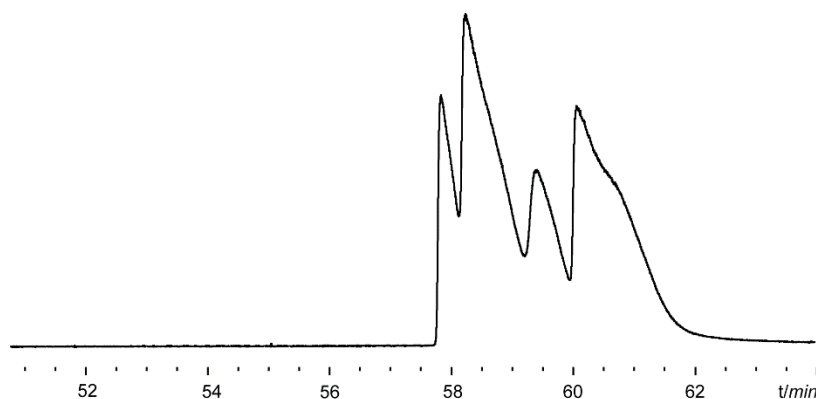
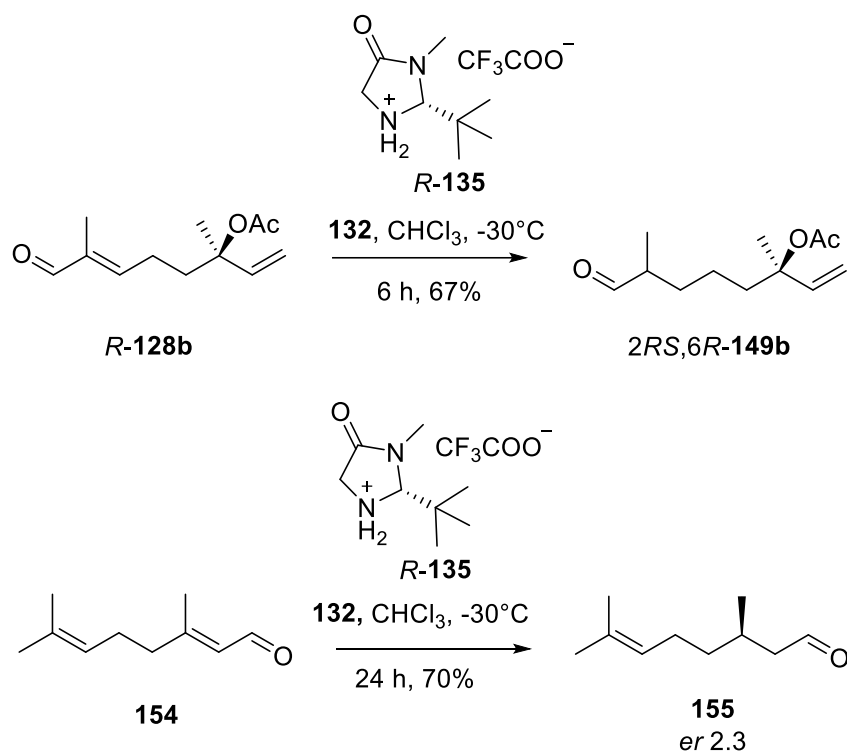


Abb. 49. Coinjektion von synthetisierten Alkoholen **2RS,6R-127** und racemischem Diastereomeregemisch von 2,6-Dimethyl-7-octen-1,6-diol (**127**).

Des Weiteren zeigte sich, dass die Verwendung eines anderen chiralen Aminkatalysators **R-135**, der bereits für die Transferhydrierung von  $\beta$ -Methyl- $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden verwendet wurde keine Verbesserung der Enantioselektivität ergab (Schema 36).<sup>[75]</sup> Dies wurde bei einem Experiment mit Geranial (**154**) deutlich, bei dem ein geringer *er* erzielt wurde (Schema 36).<sup>[79]</sup> Während **R-128b** nur ein Racemat lieferte, wurde Geranial (**154**) mit einem Enantiomerenüberschuss erhalten, wenn auch im geringen Maße. Daher ist die Substitution in  $\beta$ -Position für eine effektive Transferhydrierung ungeeignet.

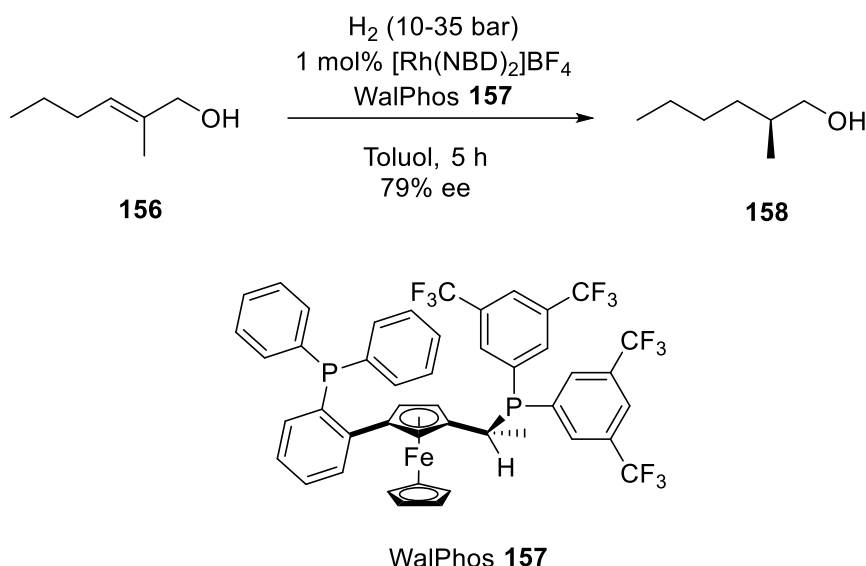


Schema 36. Transferhydrierung mit Aminkatalysator **R-135** an Aldehyd **R-128b** und an Geranial (**154**).

### 3.4.3 Metallkatalysierte Reduktion

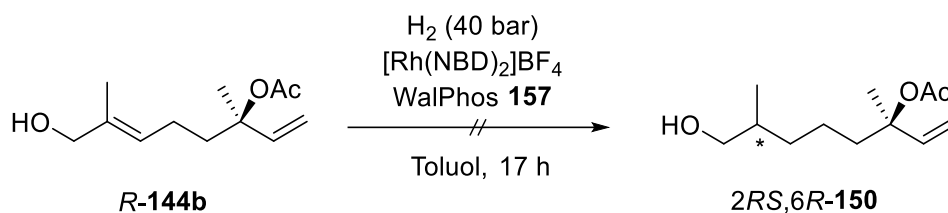
Statt eines Organokatalysators könnte auch auf die Verwendung eines metallischen Katalysators zurückgegriffen werden. Ein in der Literatur beschriebenes Verfahren von Noyori zeigt, dass 3-Methylallylalkohole unter der Verwendung von Ru(II)-BINAP Katalysatoren mit hoher Enantioselektivität hydriert werden können.<sup>[80]</sup> Die Hydrierung von 2-Methylallylalkoholen ist dagegen weitaus weniger bekannt. Die Katalysatoren brauchen eine funktionelle Gruppe an einer geeigneten Position (z.B. Ester, Carbonsäuren und Amide), die das Substrat an das Metall des Katalysators verankern können.<sup>[81]</sup>

Stamm untersuchte im Rahmen seiner Masterarbeit die enantioselektive Hydrierung von (*E*)-2-Methyl-2-hexen-1-ol (**156**) mit verschiedenen chiralen Phosphinliganden (Solvias) und dem Präkatalysator  $[\text{Rh}(\text{NBD})_2]\text{BF}_4$ . Er ermittelte, dass die Reaktion den höchsten Enantiomerenüberschuss mit dem WalPhos Liganden **157** und Toluol als Lösungsmittel lieferte (Schema 37).<sup>[82]</sup>



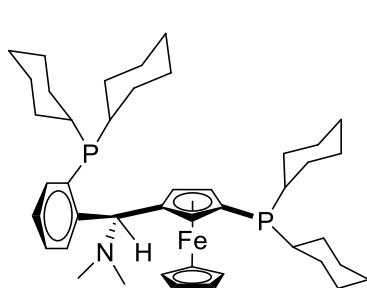
Schema 37. Optimierte Reaktionsbedingungen der Hydrierung von 2-Methylalkenol **156** mit Rhodiumkatalysator und WalPhos-Ligand **157** zu (*S*)-2-Methyl-1-hexanol (**158**) nach Stamm.<sup>[82]</sup> NBD: Norbornadien

Die optimierten Reaktionsbedingungen von Stamm sollten nun auf die Herstellung von 2,6-Dimethyl-7-octen-1,6-diol (**127**) angewendet werden. Dafür bot sich der bereits hergestellte Alkohol *R*-**144b** an. Bei der Anwendung ähnlicher Reaktionsbedingungen kam es jedoch nicht zur Reaktion und es wurde lediglich das Edukt wiedergewonnen (Schema 38).

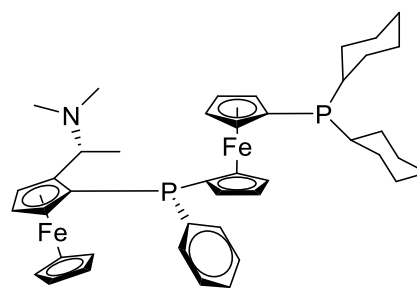


Schema 38. Versuchte asymmetrische Hydrierung von **R-144b** mit Rhodiumkatalysator und Phosphin-Ligand **157** nach Stamm.<sup>[82]</sup>

Es blieb unklar, warum es zu keiner Hydrierung kam. Des Weiteren kam es auch bei der Verwendung weiterer Phosphor-Liganden der Firma Solvias (Abb. 50) zu keiner Reaktion, sodass die Synthese über eine stereoselektive Hydrierung aufgegeben wurde und stattdessen eine alternative Syntheseroute konzipiert wurde.



ChenPhos Ligand SL-T002-1 **159**

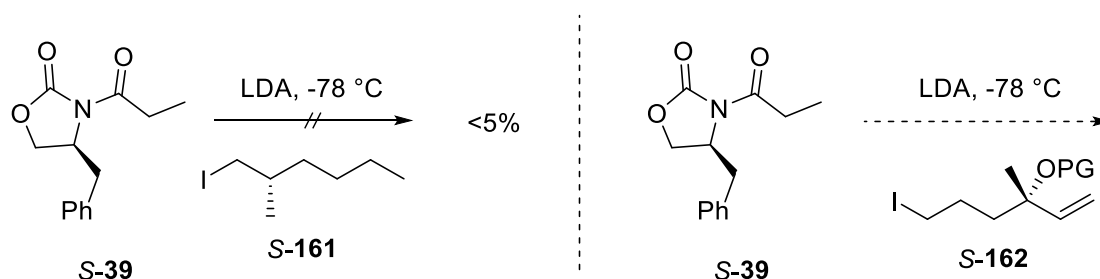


ChenPhos Ligand SL-F356-1 **160**

Abb. 50. Weitere getestete Phosphor-Liganden der Firma Solvias.

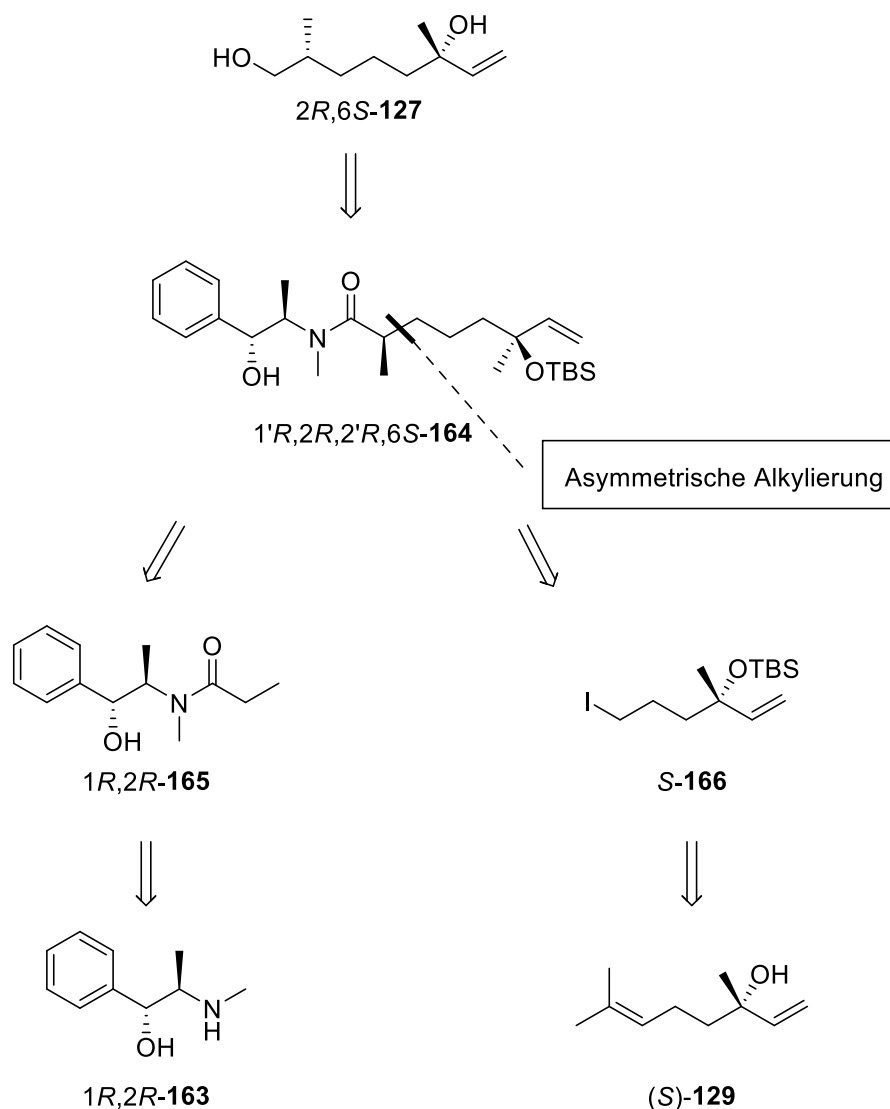
### 3.4.4 Asymmetrische Induktion durch chirales Auxiliär

Eine weitere Möglichkeit ein Stereozentrum selektiv einzuführen bietet die Verwendung eines chiralen Auxiliars. Hierbei kann auf die bereits in Kapitel 3.2.2.2 dargestellten Evans-Auxiliare verwiesen werden. In der Literatur beschrieben reagieren einfache halogenierte Alkylverbindungen wie Iodid **S-39** nicht mit acylierten Evans-Auxiliaren, da sie nicht elektrophil genug sind (Schema 39).<sup>[83]</sup> Erst allylische Halogenide können mit dem Auxiliar reagieren.<sup>[84]</sup> Eine Möglichkeit das Evans-Auxiliar zu verwenden liegt darin, dass Iodid **S-161** in eine elektrophilere Gruppe umzuwandeln, wie z.B. in ein Triflat.<sup>[83]</sup>



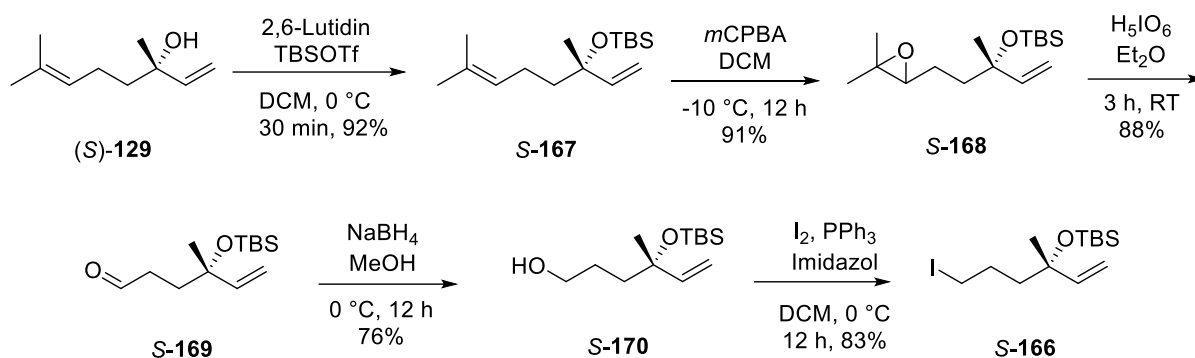
Schema 39. Links: Acylierte Evans-Auxiliare **S-39** reagieren nicht mit einfachen halogenierten Alkylverbindungen **S-161** in einer asymmetrischen Alkylierung.<sup>[83]</sup> Rechts: Potentielle Synthese zur Einführung eines definierten Stereozentrums zur Herstellung von Diol 2*S*,6*S*-**127**. PG = variable Schutzgruppe

Es besteht jedoch auch die Möglichkeit ein anderes Auxiliar zu verwenden, welches mit dem gewünschten Iodid **S-162** reagiert (Schema 39). Dafür bietet sich die von Myers etablierte asymmetrische Alkylierung von Pseudoephedrinamiden an. Beide Enantiomere des Pseudoephedrins (**163**) sind günstig als Basischemikalien erhältlich.<sup>[85]</sup> Die Pseudoephedrinamide können reduktiv entfernt werden, sodass das gewünschte Diol 2*R*,6*S*-**127** nach Entschützung erhalten wird (Schema 40). Die für die asymmetrische Alkylierung notwendigen Reagenzien können durch Acylierung des Pseudoephedrins (**163**) synthetisiert werden, während das Iodid **S-166** aus (*S*)-Linalool (**129**) hergestellt werden kann.



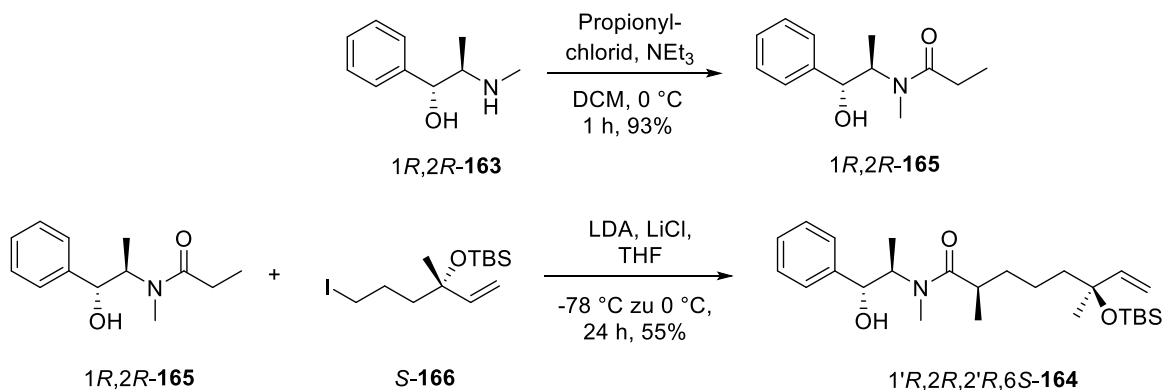
Schema 40. Retrosynthese zur Herstellung von (2R,6R)-2,6-Dimethyl-7-octen-1,6-diol (**127**) durch asymmetrische Alkylierung von Pseudoephedrinamid **1R,2R-165** und Iodid **S-166**.

(S)-Linalool (**129**) wurde aus dem natürlichen Coriandrol isoliert (90% ee)<sup>[86]</sup> und mit einer TBS-Gruppe geschützt (Schema 41).<sup>[87]</sup> Die regioselektive Epoxidierung an der elektronenreicheren Doppelbindung mit *m*CPBA lieferte das Epoxid **S-168**, welches in einer oxidativen Spaltung mit Periodsäure zum Aldehyd **S-169** umgesetzt wurde.<sup>[64]</sup> Beide Reaktionen ergaben die Produkte in sehr guter Ausbeute. Nach der Reduktion des Aldehyds **S-169** mit Natriumborhydrid wurde der Alkohol **S-170** mit Iod, Triphenylphosphin und Imidazol in einer Redoxkondensation nach Mukaiyama in das Iodid **S-166** überführt.<sup>[88]</sup>



Schema 41. Synthese des Iodids **S-166** über fünf Stufen aus (S)-Linalool (**129**).

Die Acylierung von (1*R*,2*R*)-Pseudoephedrin (**163**) mit Propionylchlorid lieferte Amid 1*R*,2*R*-**165** in guter Ausbeute als kristallinen Feststoff (Schema 42). Dieser wurde im Anschluss mit dem Iodid **S-166** unter Verwendung von LDA und Lithiumchlorid zur Reaktion gebracht, so dass Amid 1'*R*,2*R*,2'*R*,6*S*-**164** mit einer Ausbeute von 55% isoliert wurde.<sup>[84]</sup>



Schema 42. Acylierung von (1*R*,2*R*)-Pseudoephedrin (**163**) mit Propionylchlorid zum Amid 1*R*,2*R*-**165** und anschließende asymmetrische Alkylierung mit Iodid **S-166**.

Mechanistisch betrachtet entsteht durch die Zugabe der nicht-nucleophilen Base LDA zum Amid 1*R*,2*R*-**165** ein Enolat, welches durch die Deprotonierung der Hydroxygruppe als Dianion vorliegt. Das im Überschuss eingesetzte Lithiumchlorid bindet an beide Sauerstoffatome und erhöht die Reaktionsgeschwindigkeit der Alkylierung. Des Weiteren verhindert das Lithiumchlorid die O-Alkylierung an der Hydroxygruppe. Die Lithiumalkoholate werden durch eine Sphäre an Lösungsmittel (THF und eventuell Diisopropylamin) umgeben, sodass das Alkylhalogenid durch die in der angenommenen Konformation der lithiierten Hydroxygruppe abgewandten Seite des Enolats angegriffen wird (Abb. 51) Dadurch wird der Alkylrest stereoselektiv eingeführt.<sup>[84]</sup>



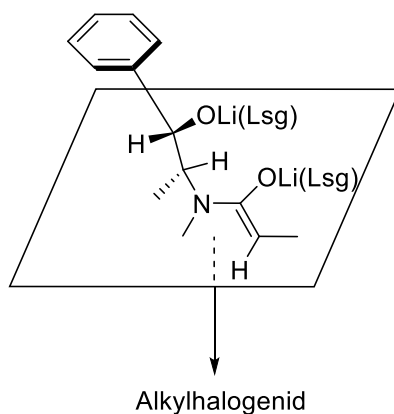
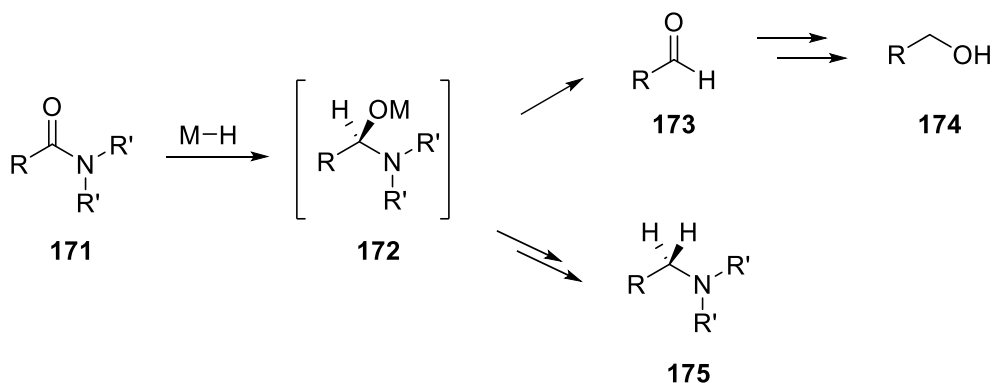


Abb. 51. Mögliche Konformation des gebildeten Pseudoephedrin-Enolats nach Myers. Das Alkylhalogenid muss von der Unterseite angreifen.<sup>[84]</sup> (Lsg = Lösungsmittel, in diesem Fall THF)

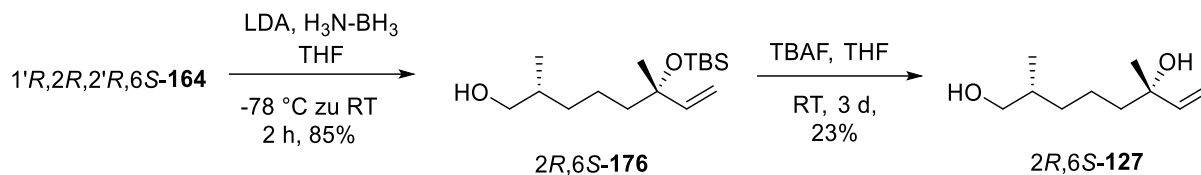
Das Pseudoephedrin-Auxiliar sollte dann im nächsten Schritt unter Bildung eines primären Alkohols reaktiv entfernt werden. Myers untersuchte auch hier die genauen Reaktionsbedingungen, da es nur wenige beschriebene Reagenzien gab, die tertiäre Amide selektiv zu primären Alkoholen reduzieren konnten. Nucleophile Metallhydride addieren an tertiäre Amide **171** und bilden ein tetraedrisches Intermediat **172** (Schema 43). Diese können entweder durch einen C-N-Bindungsbruch zerfallen und den Aldehyd **173** bilden, wodurch der Alkohol **174** nach Reduktion erhalten wird, oder durch einen C-O-Bindungsbruch, der zur Bildung des Amins **175** führt.<sup>[89]</sup>



Schema 43. Mögliche Reaktionswege bei der Reduktion von tertiären Amiden **171** mit Metallhydriden.<sup>[89]</sup>

Metallhydride wie Lithiumaluminiumhydrid oder Diboran bilden selektiv nur die Amine **175**. Das von Brown entwickelte Lithiumtriethylborhydrid ( $\text{LiBHEt}_3$ ) reduziert Amide zu primären Alkoholen, wobei sich herausstellte, dass die alkylierten Pseudoephedrinamide inert gegenüber Lithiumtriethylborhydrid sind. Myers entwickelte stattdessen Lithiumamidotrihydroborat (LAB,  $\text{LiH}_2\text{NBH}_3$ ), welches sich leicht aus dem kommerziell erhältlichen Amminboran und LDA herstellen lässt und primäre Alkohole bildet.<sup>[84,89]</sup> Dieses wurde bei der reduktiven Spaltung von Amid **1'R,2R,2'R,6S-164** verwendet, sodass der primäre Alkohol **2R,6S-176** in einer guten

Ausbeute isoliert wurde (Schema 44).<sup>[84]</sup> Die anschließende Entschützung mit TBAF zum Zielprodukt lieferte das Diol **2R,6S-127** jedoch nur in geringer Ausbeute von 23%.<sup>[51]</sup>



Schema 44. Reduktive Spaltung mit Lithiumamidotrihydroborat zum primären Alkohol **2R,6S-176** und Entfernung der Schutzgruppe zur Herstellung des Zielproduktes **2R,6S-127**.

Das enantioselektiv hergestellte Diol **2R,6S-127** wurde mit 2,6-Dimethyl-7-octen-1,6-diol (**127**) auf chiraler Phase gaschromatographisch untersucht (Abbildung 52).

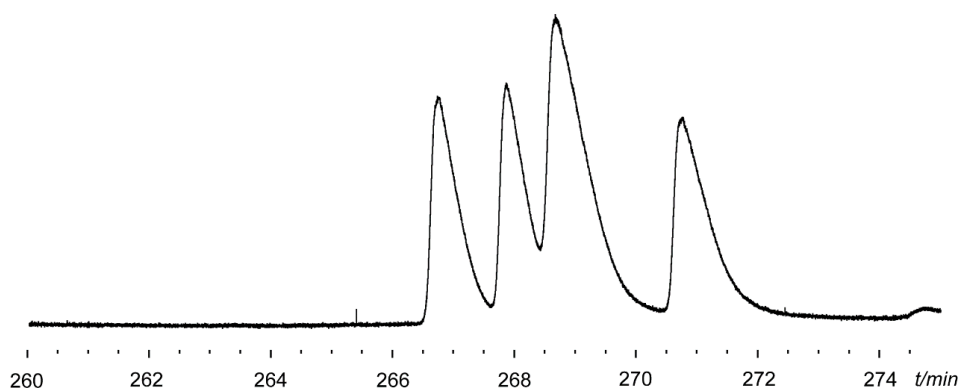
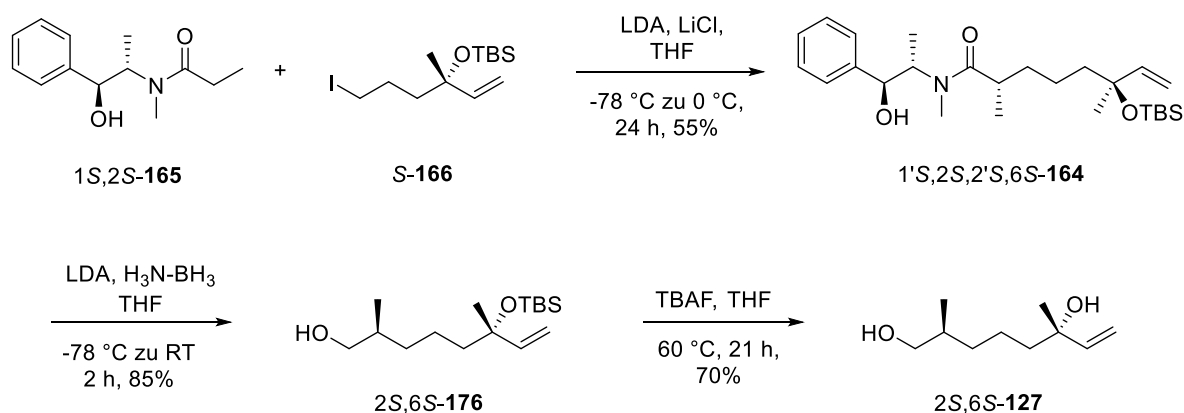


Abb. 52. Gaschromatogramm der Coinjektion des synthetisierten Alkohols **2R,6S-127** mit 2,6-Dimethyl-7-octen-1,6-diol (**127**) auf chiraler  $\beta$ -DEX 225-Säule.

Da der Peak des als drittes eluierenden Stereoisomers erhöht ist, handelt es sich bei dem synthetisierten Alkohol **2R,6S-127** nicht um das natürliche Stereoisomer. Daher wurde dieselbe Synthesesequenz wie in Schema 41 und 42 wiederholt, wobei nun das Amid **1S,2S-165** verwendet wurde (Schema 45).<sup>[84]</sup>



Schema 45. Synthese von Zielprodukt **2S,6S-127** mit acyliertem Pseudoephedrin **1S,2S-165** und Iodid **S-166**.

Die Ausbeute im letzten Reaktionsschritt konnte durch die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 60 °C auf 70% verbessert werden.<sup>[90]</sup> Auch hier wurde das erhaltene Produkt zusammen mit 2,6-Dimethyl-7-octen-1,6-diol (**127**) mittels GC an chiraler Phase untersucht (Abb. 53).

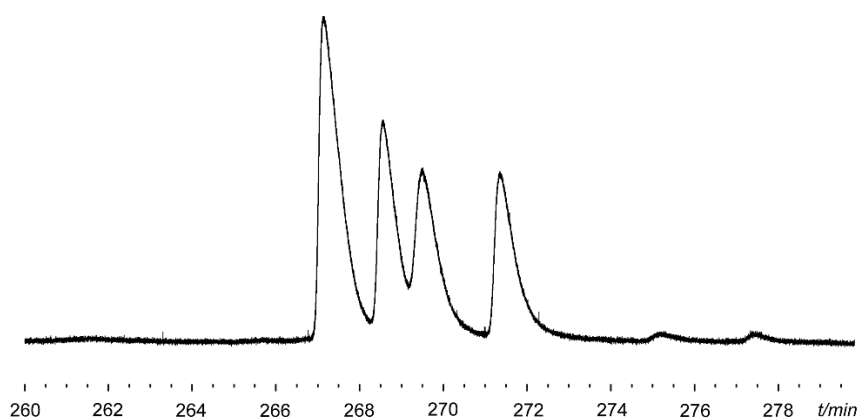


Abb. 53. Gaschromatogramm der Coinjektion von Diol 2S,6S-**127** mit 2,6-Dimethyl-7-octen-1,6-diol (**127**) auf chiraler  $\beta$ -DEX 225-Phase.

Der erste eluierende Peak ist erhöht, sodass es sich bei dem natürlichen Stereoisomer um (2S,6S)-2,6-Dimethyl-7-octen-1,6-diol (2S,6S-**127**) handelt. Die gaschromatographische Bestimmung ist noch einmal in der Abbildung 54 zusammengefasst.

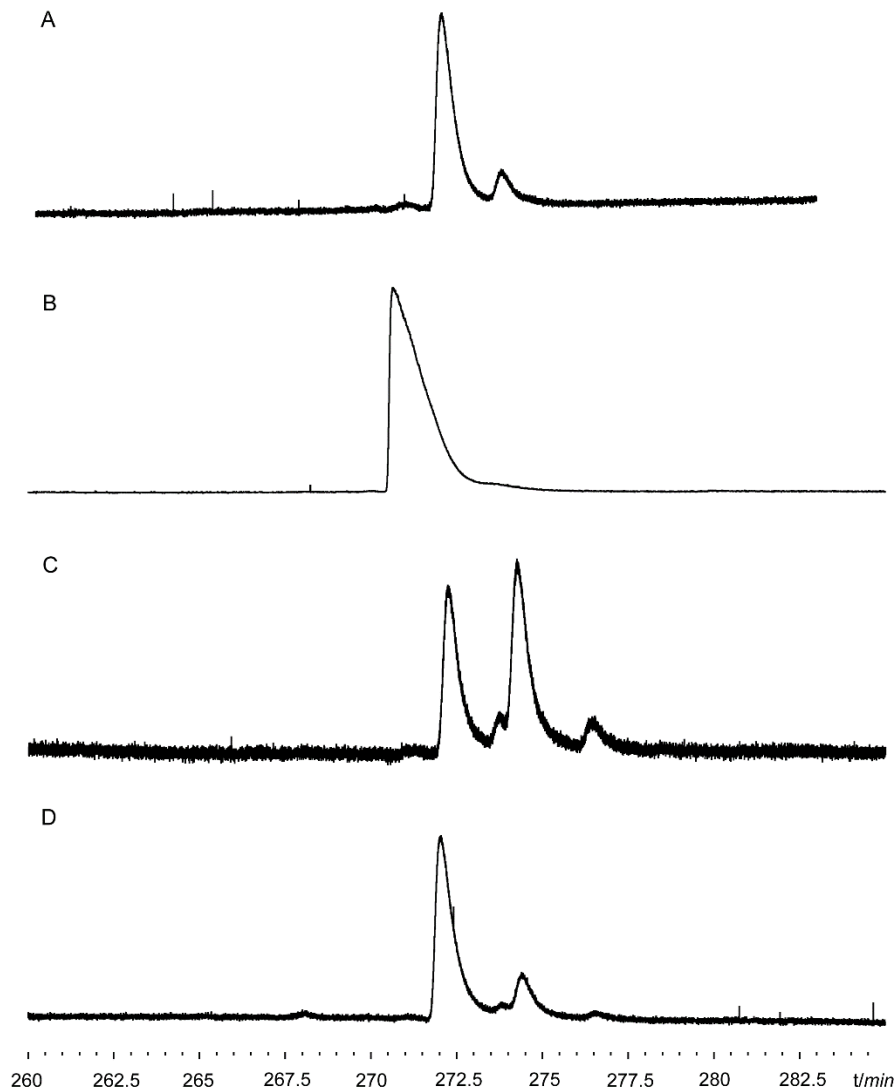


Abb. 54. Chirale Gaschromatogramme auf  $\beta$ -DEX 225-Phase von: A: Diol 2S,6S-**127**, B: Naturextrakt von *Urolepis rufipes*, C: Coinjektion von Diol 2S,6S-**127** mit Diol 2R,6S-**127**, D: Coinjektion vom Naturextrakt von *Urolepis rufipes* mit den Diolen 2S,6S-**127** und 2R,6S-**127**.

Damit kann zusammengefasst werden, dass es sich bei dem Sexualpheromon der männlichen, parasitoiden Wespe *Urolepis rufipes* um (2S,6S)-2,6-Dimethyl-7-octen-1,6-diol (2S,6S-**127**) handelt und die absolute Konfiguration erfolgreich aufgeklärt werden konnte.

Es ist die erste Beschreibung von (2S,6S)-2,6-Dimethyl-7-octen-1,6-diol (2S,6S-**127**) als Pheromon von Insekten. Es wurde bisweilen nur im männlichen Corema der Schmetterlingsart *Danaus genutia* als Nebenkomponekte entdeckt, wobei die Funktion nicht genauer bekannt ist.<sup>[91]</sup> Des Weiteren taucht es als Nebenbestandteil in pflanzlich abgeleiteten Substanzen auf, beispielsweise in Wein,<sup>[92]</sup> Rosenblättern<sup>[93]</sup> und Birkenblättern<sup>[94]</sup>.

### 3.4.5. Bioassay der Alkohole 2*R*,6*S*-127 und 2*S*,6*S*-127

Die beiden synthetisierten Alkohole 2*R*,6*S*-127 und 2*S*,6*S*-127 wurden von der Arbeitsgruppe von Prof. Ruther an weiblichen Wespen getestet. Es wurde die Verweildauer von 50 Weibchen in einem Zeitraum von fünf Minuten auf Filterpapieren gemessen, die mit den synthetisierten Alkoholen 2*R*,6*S*-127 und 2*S*,6*S*-127 und DCM als Kontrollverbindung benetzt waren. Dargestellt sind die Ergebnisse in Abb. 55.

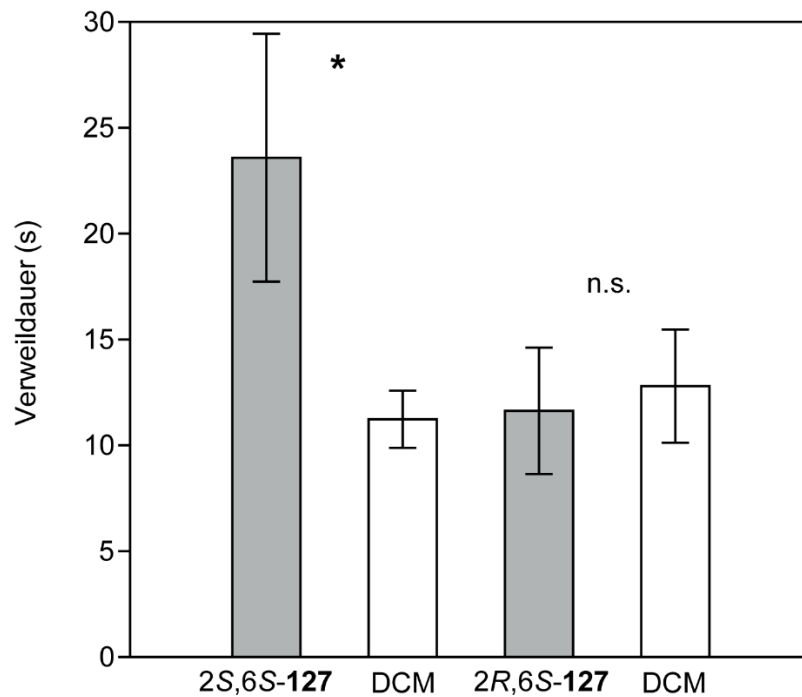


Abb. 55. Verweildauer der weiblichen Wespen von *U. rufipes* auf Filterpapieren, die mit Alkohol 2*S*,6*S*-127 und 2*R*,6*S*-127 (300 ng in 2  $\mu$ l DCM) und DCM (Kontrollverbindung, 2  $\mu$ l) benetzt sind.

Es zeigt sich, dass die parasitären Weibchen eine längere Verweilzeit auf Filterpapieren haben, die mit dem natürlichen Diol 2*S*,6*S*-127 benetzt sind ( $t = 2.1836$  s,  $p = 0.0338$ ,  $n = 50$ ) als mit der Kontrollverbindung Dichlormethan. Das nicht-natürliche Diol 2*R*,6*S*-127 war dagegen nicht attraktiv für die weiblichen Wespen ( $t = 0.2884$ ,  $p = 0.7743$ ,  $n = 50$ ). Daraus kann vermutet werden, dass die Weibchen Rezeptoren besitzen, die Pheromone stereospezifisch wahrnehmen können.



## 4. Zusammenfassung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Analyse von Femoraldrüsenextrakten verschiedener Madagaskarfrösche und Stromschnellenfrösche. Für unbekannte Verbindungen wurden Strukturvorschläge gemacht und Synthesen durchgeführt, um die Struktur zu verifizieren.

In *Gephyromantis pseudoasper* konnte ein neuartiges Makrolid, Gephyromantolid B (**30**), durch eine NMR-Analyse identifiziert werden. Neben dem Auftreten in weiteren Femoraldrüsenextrakten der Mantellid Frösche wurde es auch im Drüsensekret des Afrikanischen Riedfrosches *Hyperolius viridiflavus* gefunden.

Ein neuartiges, 10-gliedriges Makrolid mit drei stereogenen Zentren und einem erstmals bei Froschmakroliden auftauchenden Ethylsubstituenten wurde im Mantellid-Frosch *Gephyromantis luteus* identifiziert. Durch eine kurze stereoselektive Synthese wurde ein Zugang zu verschiedenen Diastereomeren von Luteolid (**31**) ermöglicht, sodass die absolute Konfiguration als (4*R*,8*S*,9*S*)-4,8-Dimethylundecan-9-olid bestimmt werden konnte. Mit dem weiteren Auftreten des bereits identifiziertem Makrolids Frogolid (**15**) ist das Femoraldrüsenextrakt von *Gephyromantis luteus* damit vollständig aufgeklärt.

Das Femoraldrüsenextrakt von *Gephyromantis tahotra* beinhaltet eine neuartige Verbindung **C** terpenoiden Ursprungs, dessen Struktur aufgrund mangelnder Substanzmenge nicht vollständig aufgeklärt und nur ein Strukturelement identifiziert werden konnte. Es handelt sich um ein Molekül mit vier Ringen, zwei Doppelbindungen und der Summenformel C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>.

Es gelang das bereits von Poth postulierte Makrolid (*Z*)-5,6,9-Trimethylundec-4-en-10-olid (**74**) aus dem Femoraldrüsenextrakt von *Gephyromantis redimitus* in einer stereoselektiven Synthese in einem Diastereomeregemisch von 6*R*,9*S*,10*R*-**74** und 6*S*,9*R*,10*S*-**74** herzustellen. Durch Vergleich mit dem natürlichen Makrolid konnte die Struktur zu (4*E*)-5,6,9-Trimethylundec-4-en-10-olid (**74**) korrigiert werden, wohin gegen die postulierte Methyl-Position an C-6 bestätigt werden konnte. Die synthetisierten Diastereomere konnten in einer Gesamtausbeute von 6.5% über 13 lineare Stufen isoliert werden. Die etablierte Synthese ermöglicht den Zugang zur absoluten Konfiguration des natürlichen Gephyromantolids C (4*Z*,5*S*,6*S*,9*S*)-5,6,9-Trimethylundec-4-en-10-olid (**74**), die mit DFT-Berechnungen vorhergesagt wurde.

Die Analyse weiterer Femoraldrüsenextrakte verschiedener Mantellid Fröschen zeigte viele noch nicht identifizierte Verbindungen, deren weitere Strukturaufklärung notwendig ist um eine vollständige Charakterisierung der Sekrete zu erhalten. Gleichzeitig treten auch einige wiederkehrende Verbindungen auf, die bereits in unserer Arbeitsgruppe bekannt sind.

Weiterhin wurden die Femoraldrüsenextrakte der Stromschnellenfrösche *Odontobatrachus* analysiert und zeigten eine unbekannte Verbindung **E**, die eine Ähnlichkeit mit der Verbindung **C** von *Gephyromantis tahotra* aufweist. Alle untersuchten Spezies von *O. arndti*, *O. ziami*, *O. fouta*, *O. natator* und *O. smithi* beinhalten die Verbindung **E** in unterschiedlichen Konzentrationen und ebenso ein Derivat der Verbindung **E**<sub>+</sub>, mit einer weiteren Doppelbindung. Es konnte die Struktur **126** für die Verbindung **E**, Odontobrachadien, durch NMR Analyse postuliert werden. Es handelt sich dabei um ein viergliedriges Ringsystem mit zwei Fünf- und zwei Sechsringen.

Es konnte die absolute Konfiguration des männlichen Sexualpheromons der parasitären Wespe *Urolepis rufipes* bestimmt werden. Das enantioselektiv hergestellte Diol (2*S*,6*S*)-2,6-Dimethyl-7-octen-1,6-diol (2*S*,6*S*-**127**) zeigte in biologischen Tests, dass neben dem hergestellten Diol 2*R*,6*S*-**127** nur das natürliche Stereoisomer attraktiv für die weiblichen Wespen ist. Des Weiteren konnte auf dem synthetischen Weg evaluiert werden, dass 2-Methylalkenale nicht durch eine organokatalysierte, konjugierte Reduktion enantioselektiv hergestellt werden können. Stattdessen konnte das Zielmolekül in einer einfachen Synthese mit dem Pseudoephedrin-Auxiliar (1*R*,2*R*-**164**; 1*S*,2*S*-**164**) über 8 lineare Stufen mit einer Gesamtausbeute von 15% stereoselektiv synthetisiert werden. Dabei wurde der bereits etablierte Synthesepfad von Luteolid (**31**) aufgegriffen.



## 5. Experimentalteil

Im Folgenden werden generelle Informationen zu den verwendeten Chemikalien und Geräten gegeben und die Arbeitsvorschriften für die synthetisierten Produkte dargestellt, sowie deren Charakterisierungen. Die Reihenfolge der Darstellung folgt der Reihenfolge der einzelnen Unterkapitel im Hauptteil.

### 5.1 Chemikalien, Methoden und Geräte

Die verwendeten Chemikalien wurden von den Firmen abcr, Acros, Merck, Sigma Aldrich und TCI in hoher Qualität und Reinheit bezogen und ohne weitere Aufreinigung verwendet. Luft- oder wasserempfindliche Reaktionen wurden in ausgeheizten Glasgeräten und unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Die entsprechenden Lösungsmittel wurden nach den üblichen Standardvorschriften getrocknet oder in guter Qualität bezogen. Für die Aufarbeitungsschritte und chromatographischen Methoden wurden destillierte Lösungsmittel technischer Qualität verwendet. Die genannten Ausbeuten beziehen sich auf die gereinigten Endprodukte.

#### Chromatographische Methoden

Für die Dünnschichtchromatographie wurden Polygram SIL G/UV<sub>254</sub>-Folien der Firma Macherey & Nagel verwendet, die mit 0.2 mm Kiesegel 60 und Fluoreszenz-Indikator beschichtet sind. Als Färbereagenz diente 10%ige Molybdätophosphorsäure in Ethanol.

Kieselgel 60 (Partikelgröße 0.040 mm–0.063 mm, Mesh 230–440 ASTM) wurde für die säulenchromatographische Reinigung der Rohprodukte verwendet.

#### Geräte

Die GC/MS-Analysen wurden auf einer Gerätekombination aus GC 6890 Serie und MSD 5973 oder MSD 5975 (Hewlett-Packard) durchgeführt. Die massenspektrometrischen Analysen wurden im Elektronenstoßionisationsverfahren (EI) mit 70 eV durchgeführt und die chromatographische Trennung erfolgte mit einer HP-5MS-Kapillarsäule (Agilent Technologies, 30 m, 0.25 mm i.d., 0.25 µm Filmdicke) und Helium als Trägergas. Die GC-Analysen an chiraler Phase erfolgten auf einem Gaschromatographen 7820 A (Agilent Technologies) mit einer Hydrodex-β-6-TBDMS-Phase (Macherey & Nagel, 25 m, 0.25 mm i.d.; Temperaturprogramm: 80 °C für 90 min, 2 °C/min bis 110 °C, 25 °C/min bis 220 °C, 5 min hold time) und einer β-DEX 225-Phase (Supelco, 30 m, 0.25 mm i.d., 0.25 µm Filmdicke; Temperaturprogramm: 50 °C für 5 min, 0.25 °C/min bis 120 °C, 20 °C/min bis 220 °C, 5 min hold time) und Wasserstoff als Trägergas. Bei der Messung polarer Substanzen wurde eine VF-WAX-Phase (Agilent Technologies, 30 m, 0.25 mm i. d., 0.25 µm Filmdicke; Temperaturprogramm: 50 °C für 5 min, 2

°C/min bis 150 °C, 20 °C/min bis 250 °C, 5 min hold time). Die gaschromatographischen Retentionsindices (RI) wurden durch die homologe Reihe der *n*-Alkane (C<sub>8</sub>-C<sub>40</sub>) bestimmt.

Die hochaufgelösten massenspektrometrischen Daten (HR-MS) wurden mit einem GC 6890 (Agilent Technologies), gekoppelt mit einem JMS-T100GC-Massenspektrometer (GCAccuTOF, JEOL, Japan) im Laufzeitverfahren (70 eV) erhalten. Es wurde eine ZB5-MS-Säule (Phenomenex, 30m, 0.25 mm i.d. 0.25 µm Filmdicke) und Helium als Trägergas verwendet. Die Kalibrierung erfolgte mit Perfluorkerosin und erreichte eine Auflösung von 5000 (fwhm) bei  $m/z = 292.9824$ .

Die IR-Spektren wurden mit einem Tensor 27 (Bruker) mit Diamant-ATR und einem Gaschromatographen gekoppelt mit einem IR-Gerät vermessen. Die chromatographische Trennung erfolgte mit einer HP-5MS-Kapillarsäule (Agilent Technologies, 30 m, 0.25 mm i.d., 0.25 µm Filmdicke) und Helium als Trägergas. Die eluierten Verbindungen aus dem Gaschromatographen wurden auf eine ZnSe-Scheibe bei -40 °C aufgetragen, die sich mit einer Geschwindigkeit von 4 mm/min drehte. Die erhaltenen Spektren wurden mit GRAMS/AI 9.2 von Thermo Fisher Scientific Inc (modifiziert von Dani Instruments) prozessiert. Die Wellenzahlen wurden in cm<sup>-1</sup> angegeben und die Intensitäten mit stark (s), medium (m), schwach (w) und breit (br) gekennzeichnet.

Der spezifische Drehwinkel wurde mit einem MCP 150 Modular Circular Polarimeter (Anton Paar) mit einer 15 cm Küvette und einer Wellenlänge von 589 nm vermessen.

Die NMR-Spektren wurden mit folgenden Geräten (Bruker) aufgenommen: AV II-300 (300 MHz für <sup>1</sup>H-NMR und 75 MHz für <sup>13</sup>C-NMR), AV III-400 (400 MHz für <sup>1</sup>H-NMR und 100 MHz für <sup>13</sup>C-NMR), AV III HD 500 (500 MHz für <sup>1</sup>H-NMR und 125 MHz für <sup>13</sup>C-NMR), AV II-600 (600 MHz für <sup>1</sup>H-NMR und 150 MHz für <sup>13</sup>C-NMR). Tetramethylsilan wurde als interner Standard verwendet (TMS,  $\delta = 0$  ppm). Die Multiplizitäten der Protonen wurden als Singulett (s), Dublett (d), Triplett (t) und Multiplett (m) angegeben. Die Konnektivitäten der Kohlenstoffatome wurden mit primär (CH<sub>3</sub>), sekundär (CH<sub>2</sub>), tertiär (CH), oder quartär (C<sub>q</sub>) bezeichnet.

## 5.2 Synthesen von 3.2.2 *Gephyromantis luteus*

### 5.2.1 Darstellung von (S)-4-Benzyl-3-propionyloxazolidin-2-on (39)

(S)-4-Benzylloxazolidin-2-on (**38**, 2.5 g, 14.1 mmol, 1 Äq) wurde in THF (51 mL) vorgelegt und auf -78 °C gekühlt. *n*BuLi (1.6 M in Hexan, 9.7 mL, 1.1 Äq) wurde über einen Zeitraum von 20 Minuten zugetropft. Propionylchlorid (1.4 mL, 15.5 mmol, 1.1 Äq) wurde innerhalb von 10 Minuten zugegeben und die Lösung wurde für 2.5 Stunden bei -78 °C gerührt. Wässrige NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (20 mL) wurde hinzugegeben und die Lösung auf RT erwärmt. Anschließend

wurde THF unter vermindertem Druck entfernt, das Öl wurde in DCM (20 mL) aufgenommen, mit Wasser (10 mL), 10%iger NaOH (10 mL), Wasser (10 mL) sowie gesättigter NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und (S)-4-Benzyl-3-propionyloxazolidin-2-on (**39**) wurde als weißer Feststoff (3.20 g, 13.7 mmol, 97%) isoliert.<sup>[36]</sup>

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.35-7.19 (m, 5H), 4.70-4.64 (m, 1H), 4.22-4.14 (m, 2H), 3.29 (dd,  $J = 13.4, 3.3$  Hz, 1H), 3.00-2.91 (m, 2H), 2.77 (dd,  $J = 13.4, 9.6$  Hz, 1H), 1.20 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  174.0 ( $\text{C}_q$ , 1C), 153.4 ( $\text{C}_q$ , 1C), 135.3 ( $\text{C}_q$ , 1C), 129.3 (CH, 1C), 128.9 (CH, 1C), 127.2 (CH, 1C), 66.1 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 55.1 (CH, 1C), 37.8 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 29.1 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 8.2 ( $\text{CH}_3$ , 1C).

EI-MS (70 eV):  $m/z$  (%) 234 [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup> (4), 233 (26), 148 (10), 142 (38), 134 (6), 133 (6), 117 (10), 116 (8), 115 (9), 92 (10), 91 (32), 89 (4), 86 (7), 77 (4), 65 (12), 63 (3), 58 (5), 57 (100), 51 (4), 42 (4), 39 (4).

### 5.2.2 Darstellung von (S)-4-Benzyl-3-((2S,3R)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylpentanoyl)oxazolidin-2-on (**41**)

(S)-4-Benzyl-3-propionyloxazolidin-2-on (**39**, 2.58 g, 11.1 mmol, 1 Äq) in DCM (26 mL) wurde auf 0 °C gekühlt. Dibutylboryltrifluormethansulfonat ( $\text{Bu}_2\text{BOTf}$ , 1 M in DCM, 13 mL, 13.0 mmol, 1.17 Äq) und Triethylamin (2.0 mL, 14.5 mmol, 1.31 Äq) wurden nacheinander tropfenweise zugegeben. Die Lösung wurde auf –78 °C gekühlt und Propanal (**40**, 1.9 mL, 25.8 mmol, 2.33 Äq) wurde tropfenweise hinzugegeben. Die Lösung rührte für eine weitere Stunde bei –78 °C und zwei Stunden bei 0 °C. Danach wurde auf RT erwärmt und für weitere zwei Stunden gerührt. Es wurde Phosphat-Puffer-Lösung (pH 7, 10 mL), MeOH (10 mL) und  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30%ig, 10 mL) zugegeben und über Nacht rühren gelassen. Die wässrige Phase wurde mit DCM (3x 20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit wässriger, gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (*n*-Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 1:1) gereinigt. Das Aldolprodukt 2S,3R,3'S-**41** (2.82 g, 8.99 mmol) wurde als kristalliner Feststoff in 94% Ausbeute erhalten.<sup>[37]</sup>

R<sub>f</sub>: 0.17 (*n*-Pentan/  $\text{Et}_2\text{O}$ , 1:1).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.37-7.19 (m, 5H), 4.75-4.67 (m, 1H), 4.26-4.16 (m, 2H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.82-3.75 (m, 1H), 3.25 (dd,  $J = 13.4, 3.3$  Hz, 1H), 2.89 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 2.79 (dd,  $J = 13.4, 9.4$  Hz, 1H), 1.63-1.40 (m, 2H), 1.25 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.98 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 177.5 (C<sub>q</sub>, 1C), 153.0 (C<sub>q</sub>, 1C), 135.1 (C<sub>q</sub>, 1C), 129.4 (CH, 2C), 128.9 (CH, 2C), 127.4 (CH, 1C), 72.9 (CH, 1C), 66.1 (CH<sub>2</sub>, 1C), 55.1 (CH, 1C), 41.7 (CH, 1C), 37.7 (CH<sub>2</sub>, 1C), 26.7 (CH<sub>2</sub>, 1C), 10.4 (CH<sub>3</sub>, 1C), 10.3 (CH<sub>3</sub>, 1C).

### 5.2.3 Darstellung von (S)-4-Benzyl-3-((2S,3R)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylpentanoyl)oxazolidin-2-on (45)

Verbindung 2S,3R,3'S-**41** (1.96 g, 9.01 mmol, 1 Äq) wurde in DCM (80 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Imidazol (1.15 g, 16.8 mmol, 2.5 Äq), 4-(Dimethylamino)-pyridin (DMAP, 0.82 g, 6.74 mmol, 1 Äq) und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (TBSCl, 1.42 g, 9.44 mmol, 1.4 Äq) wurden portionsweise hinzugegeben. Die Lösung rührte über Nacht und erwärmte sich dabei auf RT. Es wurde Wasser hinzugegeben (50 mL) und die wässrige Phase wurde mit DCM (3x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 N HCl (30 mL) und gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (50 mL) gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verminderte Druck entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (*n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O, 10:1) an Kieselgel gereinigt, sodass der geschützte Alkohol 2S,3R,3'S-**45** (1.12 g, 2.75 mmol) in einer Ausbeute von 41% isoliert wurde.<sup>[39]</sup>

R<sub>f</sub>: 0.27 (*n*-Pentan/ Et<sub>2</sub>O, 10:1).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.72-3.65 (m, 2H), 3.55-3.48 (m, 1H), 2.65-2.61 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 1H), 1.56-1.46 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.81 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.07 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 177.5 (C<sub>q</sub>, 1C), 153.0 (C<sub>q</sub>, 1C), 135.4 (C<sub>q</sub>, 1C), 129.5 (CH, 2C), 128.9 (CH, 2C), 127.3 (CH, 1C), 73.8 (CH, 1C), 66.0 (CH<sub>2</sub>, 1C), 55.8 (CH, 1C), 42.2 (CH, 1C), 37.6 (CH<sub>2</sub>, 1C), 28.1 (CH<sub>2</sub>, 1C), 25.8 (CH<sub>3</sub>, 1C), 18.0 (C<sub>q</sub>, 1C), 11.5 (CH<sub>3</sub>, 1C), 9.3 (CH<sub>3</sub>, 1C), -4.2 (CH<sub>3</sub>, 1C), -4.9 (CH<sub>3</sub>, 1C).

### 5.2.4 Darstellung von (2R,3R)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylpentan-1-ol (46)

Der geschützte Alkohol 2S,3R,3'S-**45** (0.60 g, 1.48 mmol, 1 Äq) wurde in einem Gemisch aus Diethylether: Methanol (13 mL: 0.07 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. LiBH<sub>4</sub> (48.4 mg, 2.22 mmol, 1.5 Äq) wurde portionsweise hinzugegeben. Die Lösung rührte für 10 h bei 0 °C und wurde durch die Zugabe von 1 N NaOH (5 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3x 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (*n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O, 10:1 zu 5:1) an Kieselgel gereinigt. Der primäre Alkohol 2R,3R-**46** (0.21 g, 0.92 mmol) wurde in einer Ausbeute von 62% erhalten.<sup>[40]</sup>

R<sub>f</sub>: 0.1 (*n*-Pentan/ Et<sub>2</sub>O, 10:1).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.37-7.20 (m, 5H), 4.64-4.57 (m, 1H), 4.18-4.15 (m, 2H), 4.00-3.84 (m, 2H), 3.30 (dd, *J* = 13.3, 3.2 Hz, 1H), 2.77 (dd, *J* = 13.3, 9.7 Hz, 1H), 1.62-1.52 (m, 2H), 1.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.00 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 77.2 (CH, 1C), 66.1 (CH<sub>2</sub>, 1C), 39.2 (CH, 1C), 25.8 (CH<sub>3</sub>, 1C), 25.2 (CH<sub>2</sub>, 1C), 18.0 (C<sub>q</sub>, 1C), 11.8 (CH<sub>3</sub>, 1C), 10.8 (CH<sub>3</sub>, 1C), -4.4 (CH<sub>3</sub>, 1C), -4.5 (CH<sub>3</sub>, 1C).

EI-MS (70 eV): *m/z* (%) 203 [M-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup> (4), 177 (1), 176 (4), 175 (26), 174 (3), 173 (21), 157 (2), 145 (2), 135 (2), 134 (5), 133 (40), 119 (9), 117 (7), 116 (1), 115 (9), 105 (5), 101 (2), 99 (2), 89 (8), 85 (3), 83 (9), 77 (7), 76 (9), 75 (100), 74 (5), 73 (39), 71 (1), 61 (3), 60 (2), 59 (9), 58 (3), 57 (4), 55 (7), 47 (5), 45 (6), 43 (4), 42 (1), 41 (7), 39 (2).

### 5.2.5 Darstellung von (2*S*,3*R*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylpentanal (47)

Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex (0.71 g, 4.44 mmol, 3 Äq) wurde in DMSO (8.2 mL) vorgelegt und für 20 min bei RT rühren gelassen. Parallel dazu wurde Alkohol 2*R*,3*R*-46 (0.34 g, 1.48 mmol, 1 Äq) in DCM (20.5 mL) vorgelegt und bei 0 °C mit Triethylamin (2.1 mL, 14.8 mmol, 10 Äq) versetzt. Im Anschluss wurde die aktivierte DMSO-Lösung zur Alkohollösung tropfenweisen zugegeben. Nach erwärmen auf RT rührte die Lösung für drei Stunden. Wasser (20 mL) wurde zugegeben und die wässrige Phase wurde mit DCM (3x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung umgesetzt.<sup>[41]</sup>

EI-MS (70 eV): *m/z* (%) 215 [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (1), 201 (2), 175 (5), 174 (14), 173 (95), 157 (2), 155 (2), 145 (2), 144 (1), 143 (8), 133 (1), 132 (2), 131 (6), 130 (2), 129 (15), 118 (1), 117 (13), 116 (11), 115 (100), 113 (1), 103 (2), 101 (3), 100 (1), 99 (8), 89 (2), 87 (5), 86 (2), 85 (18), 81 (1), 77 (3), 76 (4), 75 (48), 74 (5), 73 (44), 69 (1), 61 (5), 60 (3), 59 (25), 58 (4), 57 (7), 56 (1), 55 (4), 53 (1), 47 (6), 45 (9), 43 (5), 42 (1), 41 (10), 39 (4).

### 5.2.6 Darstellung von *tert*-Butyldimethyl(((3*R*,4*R*)-4-methyl-5-hexen-3-yl)-oxy)-silan (48)

Methyltriphenylphosphoniumbromid (0.61 g, 1.72 mmol, 1 Äq) wurde in THF (4.6 mL) vorgelegt und auf -78 °C gekühlt. Natrium-bis(trimethylsilyl)amid (NaHMDS, 1 M in THF, 1.72 mL, 1 Äq) wurde tropfenweise zugegeben und für 30 min bei -78 °C rühren gelassen. Der Aldehyd 2*R*,3*R*-47 (0.40 g, 1.72 mmol, 1 Äq) wurde tropfenweise zugegeben und die Lösung unter Erwärmung auf RT über Nacht gerührt. Dann wurde gesättigte NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (3 mL) zugege-

ben und die wässrige Phase mit Diethylether (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nach dem Waschen mit gesättigter NaCl-Lösung (10 mL) über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (*n*-Pentan) an Kieselgel gereinigt. Das Alken 3*R*,4*R*-**x** (95 mg, 0.42 mmol) wurde in einer Ausbeute von 24% über zwei Stufen isoliert.

R<sub>f</sub>: 0.7 (*n*-Pentan)

EI-MS (70 eV): *m/z* (%) 213 [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (2), 200 (1), 199 (6), 175 (2), 174 (7), 173 (48), 172 (10), 171 (62), 145 (2), 144 (5), 143 (34), 129 (6), 127 (2), 118 (2), 117 (16), 116 (3), 115 (20), 114 (5), 113 (39), 101 (6), 100 (2), 99 (7), 97 (2), 87 (2), 86 (2), 85 (17), 83 (1), 81 (1), 77 (2), 76 (4), 75 (49), 74 (10), 73 (100), 71 (2), 67 (2), 61 (4), 60 (3), 59 (24), 58 (5), 57 (5), 56 (1), 55 (10), 53 (2), 47 (6), 45 (9), 43 (5), 41 (8), 39 (4).

### 5.2.7 Darstellung von (S)-4,8-Dimethylnona-1,7-dien (**35**)

Kalium-*tert*-butanolat (1.34 g, 11.9 mmol, 1.2 Äq) wurde in THF (11.9 mL) vorgelegt und eine Lösung aus Methyltriphenylphosphoniumbromid (4.26 g, 11.9 mmol, 1.2 Äq) in Diethylether (100 mL) wurde hinzugegeben. Die Lösung wurde für 30 Minuten unter Rückfluss gekocht, auf Raumtemperatur abgekühlt und eine Lösung aus (S)-Citronellal (**S-34**, 1.9 mL, 9.93 mmol, 1 Äq) in Diethylether (25 mL) wurde tropfenweise zugegeben. Die Lösung wurde für fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel anschließend entfernt und über Celite filtriert, um Triphenylphosphoniumoxid zu entfernen. Es wurde mit *n*-Pentan nachgespült. Eine säulenchromatographische Reinigung (*n*-Pentan) des Rohprodukts an Kieselgel ergab Alken **S-35** (1.47 g, 9.65 mmol) in einer Ausbeute von 97% als farbloses Öl. Das (*R*)-Enantiomer **35** wurde ebenfalls als farbloses Öl, mit derselben Darstellung durch die Verwendung von (*R*)-Citronellal (**R-34**), in einer Ausbeute von 97% erhalten.<sup>[95]</sup>

R<sub>f</sub>: 0.71 (*n*-Pentan).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.83-5.73 (m, 1H), 5.12-5.07 (m, 1H), 5.01-4.96 (m, 2H), 2.11-1.85 (m, 4H), 1.68 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.55-1.48 (m, 1H), 1.39-1.31 (m, 1H), 1.21-1.10 (m, 1H), 0.88 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 137.7 (CH, 1C), 131.1 (C<sub>q</sub>, 1C), 124.8 (CH, 1C), 115.5 (CH<sub>2</sub>, 1C), 41.4 (CH<sub>2</sub>, 1C), 36.6 (CH<sub>2</sub>, 1C), 32.4 (CH, 1C), 25.7 (CH<sub>3</sub>, 1C), 25.6 (CH<sub>2</sub>, 1C), 19.3 (CH<sub>3</sub>, 1C), 17.6 (CH<sub>3</sub>, 1C).

EI-MS (70 eV): *m/z* (%) 152 (4) [M]<sup>+</sup>, 137 (8), 123 (5), 110 (12), 109 (45), 96 (25), 95 (41), 94 (7), 83 (8), 82 (30), 81 (52), 79 (6), 70 (9), 69 (100), 68 (41), 67 (52), 57 (6), 56 (8), 55 (52), 54 (7), 53 (16), 43 (8), 42 (8), 41 (90), 40 (6), 39 (29).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3077 (w), 2966 (m), 2912 (m), 1640 (w), 993 (m), 910 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**S-35:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20.0} = -3.0$  (c 1.09 in  $\text{CHCl}_3$ ).

**R-35:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20.0} = +2.7$  (c 1.27 in  $\text{CHCl}_3$ ).

### 5.2.8 Darstellung von 2,2-Dimethyl-3-((S)-3-methylhex-5-en-1-yl)oxiran (36)

Alken **S-35** (1.47 g, 9.65 mmol, 1 Äq) wurde in DCM (79 mL) vorgelegt und auf  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*CPBA, technische Qualität 70-75%, 2.38 g, 13.8 mmol, 1.1 Äq) wurde portionsweise zu der Lösung hinzugegeben und über Nacht rühren gelassen. Die Lösung wurde mit DCM (20 mL) verdünnt und mit einer wässrigen  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -Lösung (3x 50 mL) und einer wässrigen  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (1x 50 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (*n*-Pentan/Diethylether, 20:1) an Kieselgel ergab das Epoxid **S-36** (1.41 g, 8.38 mmol) als ein Gemisch beider Diastereomere in einer Ausbeute von 87% als farbloses Öl. Beide Diastereomere konnten per GC/MS nicht unterschieden werden, jedoch in einer doppelten Signalaufspaltung im  $^{13}\text{C}$ -NMR. Das (*R*)-Enantiomer des Epoxids **R-36** wurde ebenfalls als farbloses Öl mit derselben Methode in einer Ausbeute von 89% dargestellt.<sup>[32]</sup>

R<sub>f</sub>: 0.26 (*n*-Pentan/Diethylether, 20:1).

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.83-5.73 (m, 2H), 5.03-5.00 (m, 2H), 4.99-4.98 (m, 2H), 2.70 (dd,  $J$  = 6.2 Hz, 2H), 2.12-2.04 (m, 2H), 1.96-1.89 (m, 2H), 1.63-1.33 (m, 10H), 1.31 (s, 6H), 1.27 (s, 6H), 0.90 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 6H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  137.3 (CH, 1C), 137.2 (CH, 1C), 115.8 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 115.8 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 64.6 (CH, 1C), 64.6 (CH, 1C), 58.3 ( $\text{C}_q$ , 1C), 58.2 ( $\text{C}_q$ , 1C), 41.3 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 41.1 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 33.0 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 33.0 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 32.6 (CH, 1C), 32.6 (CH, 1C), 26.5 ( $\text{CH}_2$ , 2C), 24.9 ( $\text{CH}_3$ , 2C), 19.4 ( $\text{CH}_3$ , 1C), 19.3 ( $\text{CH}_3$ , 1C), 18.7 ( $\text{CH}_3$ , 1C), 18.6 ( $\text{CH}_3$ , 1C).

EI-MS (70 eV):  $m/z$  (%) 168 (0.5)  $[\text{M}]^+$ , 109 (5), 97 (9), 96 (8), 95 (65), 85 (23), 83 (16), 82 (55), 81 (72), 79 (10), 72 (9), 71 (21), 70 (5), 69 (40), 68 (59), 67 (86), 59 (61), 57 (19), 56 (13), 55 (51), 54 (25), 53 (14), 43 (61), 42 (15), 41 (100), 40 (8), 39 (39).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3077 (w), 2959 (m), 2924 (m), 1640 (w), 1459 (m), 1378 (s), 1121 (m), 994 (m), 909 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**S-36:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20.0} = -4.7$  (c 1.16 in  $\text{CHCl}_3$ ).

**R-36:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20.0} = +4.0$  (c 0.75 in  $\text{CHCl}_3$ ).

### 5.2.9 Darstellung von (S)-4-Methyl-6-heptenal (37)

Epoxid **S-36** (1.35 g, 8.00 mmol, 1 Äq) wurde in Diethylether (27 mL) vorgelegt und  $\text{H}_5\text{IO}_6$  (2.19 g, 9.63 mmol, 1.2 Äq) wurde portionsweise hinzugegeben. Nach vier Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde eine wässrige  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (10 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3x 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten  $\text{NaCl}$ -Lösung (10 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (*n*-Pentan/Diethylether, 20:1) an Kieselgel ergab den Aldehyd **S-37** (0.85 g, 6.74 mmol) als farbloses Öl in einer Ausbeute von 84%. Das (*R*)-Enantiomer des Aldehyds **R-37** wurde als farbloses in identischer Synthese ausgehend von Epoxid **R-36** in einer Ausbeute von 83% erhalten.<sup>[33]</sup>

$R_f$ : 0.26 (*n*-Pentan/Diethylether, 20:1).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.77 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 5.82-5.71 (m, 1H), 5.04-4.99 (m, 2H), 2.48-2.41 (m, 2H), 2.11-2.04 (m, 1H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.59-1.40 (m, 2H), 0.90 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  202.7 (CH, 1C), 136.8 (CH, 1C), 116.1 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 41.7 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 41.0 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 32.3 (CH, 1C), 28.4 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 19.2 ( $\text{CH}_3$ , 1C).

EI-MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 126 (0.1)  $[\text{M}]^+$ , 95 (6), 93 (28), 85 (18), 84 (9), 83 (16), 82 (44), 81 (6), 80 (6), 79 (8), 70 (11), 69 (22), 68 (8), 67 (78), 65 (6), 57 (41), 56 (14), 55 (43), 53 (12), 43 (32), 42 (11), 41 (100), 40 (6), 39 (39).

IR (GC-IR):  $\tilde{\nu} = 3076$  (m), 2959 (s), 2928 (s), 2723 (m), 1724 (s), 1641 (m), 1462 (m), 1379 (m), 996 (m), 912 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**S-37**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20.0} = -4.0$  (c 1.00 in  $\text{CHCl}_3$ ).

**R-37**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20.0} = +4.2$  (c 1.30 in  $\text{CHCl}_3$ ).

### 5.2.10 Darstellung von (S)-4-Methyl-6-heptensäure (32)

Silbernitrat (1.82 g, 10.7 mmol, 1.8 Äq) wurde in Wasser (2.3 mL) gelöst und langsam zu einer Lösung aus Natriumhydroxid (0.95 g, 23.8 mmol, 4 Äq) in Wasser (4.1 mL) zugetropft. Die resultierende Lösung wurde für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und der Aldehyd **S-37** (0.75 g, 5.94 mmol, 1 Äq) wurde tropfenweise hinzugegeben. Der über Nacht ausgefallene Niederschlag wurde mit heißen Wasser gewaschen, die wässrige Phase mit konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  angesäuert und mit Diethylether (3x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die



Säure **S-32** (0.64 g, 4.51 mmol, 76%) wurde als gelbes Öl erhalten und ohne weitere Aufreinigung für die nächste Reaktion verwendet. Die Säure **R-32** wurde mit derselben Darstellung aus dem Aldehyd **R-37** in einer Ausbeute von 78%, als gelbes Öl, isoliert.<sup>[35]</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11.31-10.06 (br. s, 1H), 5.80-5.73 (m, 1H), 5.04-4.99 (m, 2H), 2.43-2.31 (m, 2H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.96-1.91 (m, 1H), 1.74-1.68 (m, 1H), 1.59-1.54 (m, 1H), 1.50-1.44 (m, 1H), 0.90 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 178.9 (C<sub>q</sub>, 1C), 136.9 (CH<sub>2</sub>, 1C), 116.1 (CH, 1C), 41.0 (CH<sub>2</sub>, 1C), 32.2 (CH, 1C), 31.6 (CH<sub>2</sub>, 1C), 31.1 (CH<sub>2</sub>, 1C), 19.0 (CH<sub>3</sub>, 1C).

EI-HRMS (Trimethylsilylester erhalten mit *N*-Methyl-*N*-(trimethylsilyl)trifluoracetamid): 214.13836 (berechn.: 214.13891).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2960 (w), 1709 (m), 1215 (m), 906 (s), 755 (s), 731 (s), 668 (m) cm<sup>-1</sup>.

**S-32**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20.0} = -1.1$  (c 1.00 in CHCl<sub>3</sub>).

**R-32**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20.0} = +6.6$  (c 1.20 in CHCl<sub>3</sub>).

### 5.2.11 Darstellung von (3*S*,4*S*)-4-Methyl-5-hexen-3-ol (**33**)

Kalium-*tert*-butanolat (1.48 g, 13.2 mmol, 1 Äq) wurde in THF (4.8 mL) vorgelegt und auf -78 °C gekühlt. *cis*-2-Buten (**53**, 2.2 mL, 25.4 mmol, 1.93 Äq) und *n*BuLi (1.6 M in Hexan, 8.2 mL, 13.2 mmol, 1 Äq) wurden nacheinander zugetropft und 30 Minuten bei -78 °C rühren gelassen. Zu der gelb gefärbten Lösung wurde (+)-*B*-Methoxydiisopinocampheylboran (**54**, 5 g, 15.8 mmol, 1.2 Äq) in THF (15.8 mL) langsam zugetropft, die sich daraufhin entfärbte. Es wurde weitere 30 Minuten bei -78 °C gerührt und im Anschluss wurden Bortrifluordietherat (2.3 mL, 17.8 mmol, 1.35 Äq) und Propanal (**40**, 1.3 mL, 18.6 mmol, 1.4 Äq) langsam zugetropft. Die Lösung rührte für drei Stunden bei -78 °C und die Reaktion wurde durch die Zugabe von 2 N NaOH (10 mL) und H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%ig, 10 mL) beendet. Es wurde auf RT erwärmt und für eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde die wässrige Phase mit Diethylether (3x 30 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (20 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde zunächst unter vermindertem Druck (Siedepunkt = 70 °C bei 100 mbar, 160 °C Ölbadtemperatur) destilliert. Da jedoch Spuren von Isopinocampheol vorhanden waren, wurde im Anschluss **3S,4S-33** mittels säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Pentan/Diethylether, 6:1) an Kieselgel als farbloses Öl (0.68 g, 5.95 mmol) in einer Ausbeute von 32% isoliert. Der Alkohol **3R,4R-33** wurde mit derselben Methode unter der Verwendung von (-)-*B*-Methoxydiisopinocampheylboran in einer Ausbeute von 21% isoliert.<sup>[44]</sup>

R<sub>f</sub>: 0.26 (*n*-Pentan/Diethylether, 6:1).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.84-5.76 (m, 1H), 5.11-5.09 (m, 1H), 5.07 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 3.42-3.41 (m, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 1.61-1.51 (m, 1H), 1.45-1.34 (m, 2H), 1.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 141.1 (CH, 1C), 115.1 (CH<sub>2</sub>, 1C), 76.2 (CH, 1C), 43.0 (CH, 1C), 26.8 (CH<sub>2</sub>, 1C), 13.9 (CH<sub>3</sub>, 1C), 10.4 (CH<sub>3</sub>, 1C).

EI-MS (70 eV): *m/z* (%) = 85 (3), 59 (72), 58 (5), 57 (20), 56 (100), 55 (15), 53 (5), 43 (25), 41 (43), 40 (4), 39 (14).

IR (GC-IR):  $\tilde{\nu}$  = 3297 (br.s), 3079 (w), 2962 (s), 2933 (s), 2877 (m), 1643 (w), 1456 (m), 1372 (w), 1249 (w), 1097 (m), 971 (s), 912 (s).

Literatur<sup>[44]</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{20.0} = -29.4$  (c 1.06 in CHCl<sub>3</sub>).

**3S,4S-33**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20.0} = -27.1$  (c 2.00 in CHCl<sub>3</sub>).

**3R,4R-33**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20.0} = +24.3$  (c 0.800 in CHCl<sub>3</sub>).

### 5.2.12 Darstellung von (3S,4S)-4-Methyl-5-hexen-3-yl-(S)-4-methylhept-6-enoat (60)

Alkohol **3S,4S-33** (60 mg, 0.525 mmol, 1 Äq) und Säure **S-32** (0.11 g, 0.788 mmol, 1.5 Äq) wurden in DCM (10 mL) vorgelegt. 4-Dimethylaminopyridin (6.4 mg, 0.064 mmol, 0.1 Äq) wurde hinzugegeben und die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt. 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid (EDC•HCl, 0.15 g, 0.788 mmol, 1.5 Äq) wurde hinzugegeben und die Lösung rührte für drei Tage bei Raumtemperatur. Die Reaktion wurde durch die Zugabe einer gesättigten, wässrigen NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (5 mL) beendet und die wässrige Phase wurde mit DCM (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten, wässrigen NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (*n*-Pentan/Diethylether, 20:1) an Kieselgel gereinigt und der Ester **3S,4S,4S'-60** (36 mg, 0.151 mmol) als blass gelbes Öl in 31% Ausbeute isoliert. Der Ester **3R,4R,4R'-60** wurde ebenfalls als blass gelbes Öl in einer Ausbeute von 27% mit derselben Methode unter Verwendung des **3R,4R-33** Alkohols und der Säure **R-32** erhalten.<sup>[45]</sup>

R<sub>f</sub>: 0.59 (*n*-Pentan/Diethylether, 20:1).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.81-5.70 (m, 2H), 5.06-4.98 (m, 4H), 4.76 (ddd, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.44-2.27 (m, 3H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.74-1.67 (m, 1H), 1.64-1.59 (m, 1H), 1.56-1.43 (m, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.8 ( $\text{C}_q$ , 1C), 140.0 (CH, 1C), 137.0 (CH, 1C), 116.0 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 115.0 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 77.8 (CH, 1C), 41.1 (CH,  $\text{CH}_2$ , 2C), 32.3 ( $\text{CH}_2$ , CH, 2C), 31.6 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 24.4 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 19.0 ( $\text{CH}_3$ , 1C), 15.3 ( $\text{CH}_3$ , 1C), 9.8 ( $\text{CH}_3$ , 1C).

EI-HRMS [ $\text{M}-\text{CH}_3$ ]: 223.16720 (calc. mass: 223.16980).

IR (GC-IR):  $\tilde{\nu}$  3077 (m), 2969 (s), 2878 (m), 1734 (s), 1643 (m), 1459 (m), 1429 (w), 1255 (m), 1180 (s), 1092 (m), 996 (m), 914 (s).

3*S*,4*S*,4*S'*-**60**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20.0} = -13.2$  (c 1.00 in  $\text{CHCl}_3$ ).

3*R*,4*R*,4*R'*-**60**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20.0} = +11.7$  (c 0.70 in  $\text{CHCl}_3$ ).

### 5.2.13 Darstellung von (3*S*,4*S*)-4-Methylhex-5-en-3-yl-(*R*)-4-methylhept-6-enoat (**60**)

Das Diastereomer 3*S*,4*S*,4*R'*-**60** wurde mit derselben Methode, wie bereits in Kapitel 5.2.12 beschrieben, aus dem Alkohol 3*S*,4*S*-**33** und der Säure *R*-**32** in 31% dargestellt. Der Ester 3*S*,4*S*,4*R'*-**60** wurde als blass gelbes Öl isoliert.

$R_f$ : 0.60 (*n*-Pentan/Diethylether, 20:1).

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.80-5.70 (m, 2H), 5.06-4.99 (m, 4H), 4.78-4.75 (m, 1H), 2.43-2.27 (m, 3H), 2.10-2.06 (m, 1H), 1.94-1.90 (m, 1H), 1.73-1.67 (m, 1H), 1.65-1.59 (m, 1H), 1.57-1.42 (m, 3H), 1.00 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.90 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.86 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.8 ( $\text{C}_q$ , 1C), 140.0 (CH, 1C), 137.0 (CH, 1C), 116.0 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 115.0 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 77.8 (CH, 1C), 41.1 (CH,  $\text{CH}_2$ , 2C), 32.3 ( $\text{CH}_2$ , CH, 2C), 31.6 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 24.4 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 19.0 ( $\text{CH}_3$ , 1C), 15.3 ( $\text{CH}_3$ , 1C), 9.8 ( $\text{CH}_3$ , 1C).

EI-MS (70 eV):  $m/z$  (%) 126 (8), 125 (81), 107 (14), 101 (9), 98 (4), 97 (49), 96 (9), 95 (4), 83 (21), 82 (5), 81 (24), 79 (8), 69 (20), 67 (10), 57 (4), 56 (11), 55 (100), 53 (7), 43 (11), 42 (5), 41 (27), 39 (10).

IR (GC-IR):  $\tilde{\nu}$  3078 (m), 2932 (s), 2878 (m), 1734 (s), 1643 (m), 1459 (m), 1419 (w), 1255 (m), 1180 (s), 1092 (m), 996 (m), 914 (s).

3*S*,4*S*,4'*R*-**60**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20.0} = -24.6$  (c 1.00 in  $\text{CHCl}_3$ ).

### 5.2.14 Darstellung von (4*S*,6*Z*,8*S*,9*S*)-4,8-Dimethylundec-6-en-9-olid (**62**)

Ester 3*S*,4*S*,4*S'*-**60** (25.6 mg, 0.11 mmol, 1 Äq), Tetrafluor-1,4-benzochinon (1.9 mg, 0.01 mmol, 0.1 Äq) und Hexafluorobenzol (0.12 mL, 1.07 mmol, 10 Äq) wurden in Toluol (107 mL)

gelöst. Benzyliden[1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinyliden]dichloro(tricyclohexylphosphin)ruthenium (**61**, Grubbs II Katalysator, 9.1 mg, 0.01 mmol, 0.1 Äq) wurde hinzugegeben und die Lösung wurde für 24 Stunden auf 80 °C erhitzt. Die Lösung wurde über Celite filtriert, um den Katalysator zu entfernen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (*n*-Pentan/Diethylether, 50:1) an Kieselgel gereinigt. Das Makrolid 4*S*,8*S*,9*S*-**62** (11 mg, 0.052 mmol) wurde in 51% Ausbeute als blass gelbes Öl erhalten. Das Makrolid 4*R*,8*R*,9*R*-**62** wurde mit derselben Methode durch die Verwendung des Esters 3*R*,4*R*,4*R'*-**60** als ebenfalls blass gelbes Öl in einer Ausbeute von 50% isoliert.<sup>[26]</sup>

R<sub>f</sub>: 0.25 (*n*-Pentan/Diethylether, 50:1).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.60-5.54 (m, 1H), 5.29-5.24 (m, 1H), 4.58 (ddd, *J* = 11.4, 4.9, 2.4 Hz, 1H), 3.20-3.13 (m, 1H), 2.55 (ddd, *J* = 15.4, 6.6, 1.9 Hz, 1H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.14-2.08 (m, 1H), 1.92-1.79 (m, 3H), 1.67-1.59 (m, 1H), 1.49-1.38 (m, 2H), 1.03 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 174.6 (C<sub>q</sub>, 1C), 131.9 (CH, 1C), 127.8 (CH, 1C), 78.4 (CH, 1C), 35.4 (CH<sub>2</sub>, 1C), 34.4 (CH, 1C), 31.9 (CH, 1C), 31.1 (CH<sub>2</sub>, 1C), 30.2 (CH<sub>2</sub>, 1C), 21.2 (CH<sub>3</sub>, 1C), 19.7 (CH<sub>2</sub>, 1C), 16.4 (CH<sub>3</sub>, 1C), 10.7 (CH<sub>3</sub>, 1C).

EI-HRMS: 210.16288 (berechn.: 210.16198).

IR (GC-IR):  $\tilde{\nu}$  3009 (m), 2963 (s), 2935 (s), 2876 (m), 1728 (s), 1463 (m), 1349 (m), 1255 (s), 1171 (m), 1062 (s), 973 (m), 892 (m), 788 (m).

4*S*,8*S*,9*S*-**62**:  $[\alpha]_D^{20.0} = -110.9$  (c 0.70 in EtOAc).

4*R*,8*R*,9*R*-**62**:  $[\alpha]_D^{20.0} = +159.1$  (c 0.80 in CHCl<sub>3</sub>).

### 5.2.15 Darstellung von (4*R*,6*Z*,8*S*,9*S*)-4,8-Dimethylundec-6-en-9-olid (**62**)

Makrolid 4*R*,8*S*,9*S*-**62** wurde mit derselben Methode, wie in Kapitel 5.2.14 beschrieben, aus dem Ester 3*S*,4*S*,4*R'*-**60** in einer Ausbeute von 45% als leicht gelbes Öl isoliert.

R<sub>f</sub>: 0.26 (*n*-Pentan/Diethylether, 50:1).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.48-5.43 (m, 1H), 5.20 (dt, *J* = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.58 (ddd, *J* = 11.4, 4.9, 2.4 Hz, 1H), 3.20-3.13 (m, 1H), 2.32-2.29 (m, 2H), 2.23-2.17 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.80-1.73 (m, 1H), 1.65-1.59 (m, 1H), 1.48-1.41 (m, 2H), 1.02 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  174.7 ( $\text{C}_q$ , 1C), 132.3 (CH, 1C); 130.3 (CH, 1C), 78.7 (CH, 1C), 33.9 ( $\text{CH}_2$ , 1C); 32.5 (CH, 1C); 31.6 (CH, 1C); 30.0 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 28.7 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 19.9 ( $\text{CH}_3$ , 1C), 19.6 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 16.3 ( $\text{CH}_3$ , 1C), 10.7 ( $\text{CH}_3$ , 1C).

EI-MS (70 eV):  $m/z$  (%) 153 (5), 152 (44), 137 (19), 123 (26), 110 (15), 109 (46), 108 (100), 96 (5), 95 (28), 94 (27), 93 (61), 91 (4), 82 (5), 81 (24), 79 (11), 77 (6), 69 (6), 68 (12), 67 (26), 57 (6), 56 (9), 55 (23), 53 (12), 43 (5), 42 (6), 41 (23), 39 (11).

(GC-IR):  $\tilde{\nu}$  3000 (m), 2963 (s), 2876 (m), 1726 (s), 1457 (m), 1363 (m), 1268 (s), 1252 (s), 1090 (s), 1061 (s), 975 (m), 895 (m), 793 (m).

4*R*,8*S*,9*S*-**62**:  $[\alpha]_D^{20.0} = -89.4$  (c 0.90 in  $\text{CHCl}_3$ ).

### 5.2.16 Darstellung von (4*R*,8*S*,9*S*)-4,8-dimethylundecan-9-olid (**31**)

Makrolid 4*S*,8*S*,9*S*-**62** (9 mg, 0.043 mmol) wurde in Ethylacetat (HPLC-grade, 2 mL) gelöst und eine Spatelspitze Rh/C (5 Gew. %) wurde hinzugegeben. Der Kolben wurde mit einem Septum verschlossen und mit einer Nadel, welcher mit einem Wasserstoff Gaszylinder verbunden war, permetiert. Dabei wurde das Lösungsmittel nicht von der Kanüle berührt. Der Kolben wurde für 30 Sekunden mit Wasserstoff (1 bar) gespült und anschließend für 15 Minuten bei 1 bar hydriert. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel filtriert und mit Ethylacetat nachgespült, um den Katalysator zu entfernen. Das Makrolid 4*R*,8*S*,9*S*-**31** (9 mg, 0.042 mmol, quant.) wurde als farbloses Öl isoliert. Das Makrolid 4*S*,8*R*,9*R*-**31** wurde durch die Hydrierung von Makrolid 4*R*,8*R*,9*R*-**62** ebenfalls als farbloses Öl in quantitativer Ausbeute mit derselben Methode erhalten.<sup>[49]</sup>

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  4.74 (dt,  $J = 11.0, 2.9$  Hz, 1H), 2.52-2.46 (m, 1H), 2.28 (ddd,  $J = 16.8, 5.9, 2.6$  Hz, 1H), 2.14-2.09 (m, 1H), 1.83-1.75 (m, 1H), 1.67-1.60 (m, 1H), 1.51-1.43 (m, 2H), 1.39-1.35 (m, 2H), 1.34-1.27 (m, 1H), 1.18-1.10 (m, 3H), 1.00-0.95 (m, 1H), 0.86 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 0.78 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.70 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  172.3 ( $\text{C}_q$ , 1C), 81.5 (CH, 1C), 35.1 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 33.7 (CH, 1C), 31.6 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 29.5 (CH, 1C), 28.4 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 28.1 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 20.3 ( $\text{CH}_3$ , 1C), 19.9 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 18.7 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 17.9 ( $\text{CH}_3$ , 1C), 11.0 ( $\text{CH}_3$ , 1C).

EI-MS (70 eV):  $m/z$  (%) 212 (2), 194 (2), 183 (3), 165 (2), 154 (26), 139 (8), 126 (49), 112 (100), 97 (52), 83 (51), 69 (49), 55 (89), 41 (60).

RI 4*R*,8*S*,9*S*-**31** (HP-5-MS): 1491

RI 4*S*,8*R*,9*R*-**31** (HP-5-MS): 1495

RI (Femoraldrüsenextrakt von *Gephyromantis luteus*): 1491

IR (GC-IR):  $\tilde{\nu}$  2961(s), 2933 (s), 2876 (m), 1725 (s), 1468 (m), 1339 (w), 1251 (s), 1210 (w), 1186 (w), 1130 (m), 1075 (m), 972 (m), 888 (m).

4*R*,8*S*,9*S*-**31**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20.0} = -14.3$  (c 0.30 in CHCl<sub>3</sub>).

4*S*,8*R*,9*R*-**31**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20.0} = +9.1$  (c 0.80 in CHCl<sub>3</sub>).

### 5.2.17 Darstellung von (4*S*,8*S*,9*S*)-4,8-dimethylundecan-9-olid (**31**)

Makrolid 4*S*,8*S*,9*S*-**31** wurde mit derselben Methode, wie in Kapitel 5.2.16 beschrieben, aus der Hydrierung von Makrolid 4*R*,8*S*,9*S*-**62** als farbloses Öl in quantitativer Ausbeute isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$  4.73 (dt,  $J = 11.0, 3.0$  Hz, 1H), 2.52-2.41 (m, 1H), 2.32-2.27 (m, 1H), 2.13-2.10 (m, 1H), 2.08-2.04 (m, 1H), 1.78-1.71 (m, 1H), 1.52-1.44 (m, 1H), 1.42-1.36 (m, 1H), 1.39-1.35 (m, 2H), 1.35-1.28 (m, 1H), 1.24-1.17 (m, 1H), 1.14-1.04 (m, 4H), 0.86 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 0.80 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.70 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$  172.6 (C<sub>q</sub>, 1C), 81.2 (CH, 1C), 35.1 (CH<sub>2</sub>, 1C), 33.7 (CH, 1C), 31.7 (CH<sub>2</sub>, 1C), 30.4 (CH, 1C), 28.4 (CH<sub>2</sub>, 1C), 27.7 (CH<sub>2</sub>, 1C), 20.8 (CH<sub>3</sub>, 1C), 19.9 (CH<sub>2</sub>, 1C), 18.7 (CH<sub>2</sub>, 1C), 17.9 (CH<sub>3</sub>, 1C), 11.0 (CH<sub>3</sub>, 1C).

EI-MS (70 eV):  $m/z$  (%) 212 (1), 194 (2), 183 (3), 165 (2), 154 (28), 139 (8), 126 (53), 112 (100), 97 (54), 83 (51), 69 (50), 27, 55 (93), 41 (66).

RI 4*S*,8*S*,9*S*-**31** (HP-5-MS): 1485

IR (GC-IR):  $\tilde{\nu}$  2963(s), 2932 (s), 2874 (m), 1724 (s), 1468 (m), 1345 (w), 1255 (s), 1210 (w), 1187 (w), 1130 (m), 1080 (m), 967 (m), 889 (m).

4*S*,8*S*,9*S*-**31**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20.0} = -11.5$  (c 0.50 in CHCl<sub>3</sub>).

## 5.3 Synthesen von 3.2.4 *Gephyromantis redimitus*

### 5.3.1 Darstellung von (2*R*,3*R*)-3-Methylpent-4-en-2-ol (**82**)

Kalium-*tert*-butanolat (1.48 g, 13.2 mmol, 1 Äq) wurde in THF (4.8 mL) vorgelegt und auf -78 °C gekühlt. *Cis*-2-Buten (**53**, 2.2 mL, 25.4 mmol, 1.93 Äq) und *n*BuLi (1.6 M in Hexan, 8.2 mL, 13.2 mmol, 1 Äq) wurden nacheinander zugetropft und 30 Minuten bei -78 °C rühren gelassen. Zu der gelb gefärbten Lösung wurde (-)-*B*-Methoxydiisopinocampheylboran (**54**, 5 g, 15.8 mmol, 1.2 Äq) in THF (15.8 mL) langsam zugetropft, die sich daraufhin entfärbte. Es wurde weitere 30 Minuten bei -78 °C gerührt und im Anschluss wurden Bortrifluordietherat (2.3 mL, 17.8 mmol, 1.35 Äq) und Acetaldehyd (**83**, 1.0 mL, 18.6 mmol, 1.4 Äq) langsam zugetropft.

Die Lösung rührte für drei Stunden bei -78 °C und die Reaktion wurde durch die Zugabe von 2 N NaOH (10 mL) und H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%ig, 10 mL) beendet. Es wurde auf RT erwärmt und für eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde die wässrige Phase mit Diethylether (3x 30 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (20 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde zunächst unter vermindertem Druck (150 mbar) destilliert, da jedoch Spuren an Isopinocampheol vorhanden waren, wurde im Anschluss das Produkt **2R,3R-82** unter säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Pentan/Diethylether, 4:1) an Kieselgel als farbloses Öl (0.59 g, 5.85 mmol) in einer Ausbeute von 32% isoliert.<sup>[44]</sup>

R<sub>f</sub>: 0.48 (*n*-Pentan/Diethylether, 4:1).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.83-5.74 (m, 1H), 5.12-5.12 (m, 1H), 5.08 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 3.74-3.66 (m, 1H), 2.29-2.19 (m, 1H), 1.15 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.04 d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 140.5 (CH, 1C), 115.5 (CH<sub>2</sub>, 1C), 70.8 (CH, 1C), 44.8 (CH, 1C), 19.9 (CH<sub>3</sub>, 1C), 14.7 (CH<sub>3</sub>, 1C).

EI-MS (70 eV): *m/z* (%) = 85 [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (3), 67 (4), 57 (9), 56 (100), 55 (16), 53 (5), 45 (79), 43 (26), 41 (31), 40 (43), 39 (15).

Literatur<sup>[44]</sup> [α]<sub>D</sub><sup>20.0</sup> = +19.4 (pur).

[α]<sub>D</sub><sup>20.0</sup> = +2.25 (c 1.20 in CHCl<sub>3</sub>).

### 5.3.2 Darstellung von (2R,3R)-3-Methylpent-4-en-2-yl acetat (99)

Alkohol **2R,3R-82** (0.33 g, 3.29 mmol, 1 Äq) wurde in DCM (16.7 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Frisch destilliertes Essigsäureanhydrid (0.36 mL, 3.79 mmol, 1.15 Äq), DMAP (26.1 mg, 0.33 mmol, 0.1 Äq) und Triethylamin (0.59 mL, 4.28 mmol, 1.3 Äq) wurden nacheinander zugegeben. Die Lösung rührte für eine Stunde bei RT und wurde durch die Zugabe von wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (10 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit DCM (3x 15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung (15 mL) gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether, 50:1) gereinigt und als farbloses Öl in einer Ausbeute von 95% (0.45 g, 3.16 mmol) isoliert.<sup>[55]</sup>

R<sub>f</sub>: 0.37 (*n*-Pentan/Diethylether, 50:1).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.67 (ddd, *J* = 17.0, 10.6, 7.6 Hz, 1H), 5.02-5.00 (m, 1H), 4.97 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.73 (quin, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.29 (sext, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170.7 ( $\text{C}_q$ , 1C), 139.6 (CH, 1C), 115.4 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 73.6 (CH, 1C), 42.5 (CH, 1C), 21.3 ( $\text{CH}_3$ , 1C), 17.1 ( $\text{CH}_3$ , 1C), 15.6 ( $\text{CH}_3$ , 1C).

EI-MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 127 [ $\text{M}-\text{CH}_3$ ] $^+$  (1), 98 (14), 87 (35), 82 (9), 67 (10), 55 (11), 43 (100), 41 (6), 39 (15).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20.0} = +13.71$  (c 0.7 in  $\text{CHCl}_3$ ).

### 5.3.3 Darstellung von (2*R*,3*R*,4*E*,6*R*,7*R*)-3,6-Dimethyloct-4-en-2,7-diylldiacetat (100)

Acetat 2*R*,3*R*-**99** (60 mg, 0.42 mmol, 1 Äq) wurde in DCM (3.2 mL) vorgelegt. Katalysator Hoveyda-Grubbs M721 (Dichloro[1,3-bis(2-methylphenyl)-2-imidazolidinylidene](2-isopropoxyphenylmethylene)ruthenium(II) **86**, 0.02 mmol, 5 mol%) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch für zehn Stunden unter Rückfluss erhitzt. Es wurde erneut dieselbe Menge an Katalysator **x** zugegeben und für weitere 12 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach abkühlen auf RT wurde DCM unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether, 4:1) gereinigt. Das Diacetat 2*R*,3*R*,6*R*,7*R*-**100** (45 mg, 0.18 mmol) wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 42% isoliert.<sup>[54]</sup>

R<sub>f</sub>: 0.44 (*n*-Pentan/Diethylether, 4:1).

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.38-5.32 (m, 2H), 4.97 (d,  $J$  = 1.0 Hz, 1H), 4.76 (quin,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 2.40-2.20 (m, 2H), 2.03 (s, 6H), 1.14 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 6H), 0.99 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170.7 ( $\text{C}_q$ , 2C), 132.4 (CH, 2C), 73.9 (CH, 2C), 41.7 (CH, 2C), 21.3 ( $\text{CH}_3$ , 2C), 17.2 ( $\text{CH}_3$ , 2C), 16.4 ( $\text{CH}_3$ , 2C).

ESI $^+$ :  $m/z$  (%) = 535 [ $2\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  (58), 279 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  (100).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20.0} = +12.07$  (c 1.5 in  $\text{CHCl}_3$ ).

### 5.3.4 Darstellung von (2*R*,3*R*,6*R*,7*R*)-3,6-Dimethyloctan-2,7-diylldiacetat (101)

Diacetat 2*R*,3*R*,6*R*,7*R*-**100** (45 mg, 0.18 mmol, 1 Äq) wurde in EtOAc (15 mL) vorgelegt und es wurde eine Spatelspitze des Katalysators Rh/C zugegeben. Es wurde für eine Stunde bei 1 bar Wasserstoff-Atmosphäre hydriert. Im Anschluss wurde der Katalysator über eine kurze Kieselgelsäule abfiltriert, mit EtOAc nachgespült und unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether, 20:1) gereinigt und das hydrierte Produkt 2*R*,3*R*,6*R*,7*R*-**101** (33 mg, 0.13 mmol) wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 70% isoliert.<sup>[49]</sup>

R<sub>f</sub>: 0.8 (*n*-Pentan/Diethylether, 20:1).



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.95-4.75 (m, 2H), 2.04 (s, 6H), 1.70-1.29 (m, 6H), 1.16 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 6H), 0.89 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170.8 ( $\text{C}_q$ , 2C), 73.8 (CH, 2C), 37.6 ( $\text{CH}_3$ , 2C), 29.7 ( $\text{CH}_2$ , 2C), 21.3 (CH, 2C), 16.8 ( $\text{CH}_3$ , 2C), 14.7 ( $\text{CH}_3$ , 2C).

ESI $^+$ :  $m/z$  (%) = 539 [ $2\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  (61), 281 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  (100).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20.0}$  = +3.75 (c 0.8 in  $\text{CHCl}_3$ ).

### 5.3.5 Darstellung von (2*R*,3*R*,6*R*,7*R*)-3,6-Dimethyloctan-2,7-diol (102)

Diacetat 2*R*,3*R*,6*R*,7*R*-**101** (33 mg, 0.13 mmol, 1 Äq) wurde in Methanol (5 mL) vorgelegt. Es wurde Kaliumhydroxid (70 mg, 1.3 mmol, 10 Äq) zugegeben und eine Stunde bei RT rühren gelassen. Durch die Zugabe von gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (10 mL) wurde die Reaktion beendet und die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen (10 mL) und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt (18 mg, 0.11 mmol, 81%) wurde ohne weitere Aufreinigung weiterverwendet.

EI-MS (70 eV, Trimethylsilylester erhalten mit *N*-Methyl-*N*-(trimethylsilyl)trifluoracetamid):  $m/z$  (%) = 303 [ $\text{M}-\text{CH}_3$ ] $^+$  (1), 201 (1), 171 (1), 157 (2), 149 (1), 148 (1), 147 (4), 144 (1), 143 (3), 138 (1), 133 (1), 129 (1), 123 (1), 119 (6), 118 (15), 117 (100), 116 (3), 103 (1), 101 (2), 100 (1), 97 (1), 87 (1), 83 (7), 81 (1), 77 (1), 76 (1), 75 (15), 74 (4), 73 (39), 72 (1), 69 (4), 61 (2), 59 (1), 58 (1), 57 (1), 55 (3), 47 (1), 45 (2), 44 (1), 43 (1), 41 (1),

### 5.3.6 Darstellung von (3*R*,6*R*)-3,6-Dimethyloctan-2,7-dion (103)

Diol 2*R*,3*R*,6*R*,7*R*-**102** (10 mg, 0.06 mmol, 1 Äq) wurde in EtOAc (5 mL) vorgelegt und IBX (16 mg, 0.06 mmol, 1 Äq) wurde zugegeben. Es wurde für drei Stunden unter Rückfluss erhitzt und nach Abkühlen auf RT wurde über eine kurze Kieselgelsäule filtriert und mit EtOAc nachgespült. Das Rohprodukt (6 mg, 0.04 mmol, 67%) wurde ohne weitere Reinigung isoliert.<sup>[24]</sup>

EI-MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 170 [ $\text{M}$ ] $^+$  (0.1), 152 (2), 128 (7), 127 (2), 111 (1), 110 (1), 109 (5), 99 (4), 98 (22), 95 (4), 86 (5), 85 (27), 83 (7), 81 (1), 79 (1), 73 (3), 72 (49), 71 (7), 69 (2), 67 (3), 57 (7), 56 (2), 55 (16), 53 (2), 45 (2), 44 (5), 43 (100), 42 (5), 41 (8), 40 (10), 39 (5).

### 5.3.7 Darstellung von (2*RS*,3*SR*)-3-Methyl-5-hexen-2-ol (106)

Kupfercyanid (0.50 g, 5.55 mmol, 0.1 Äq) wurde in THF (50 mL) vorgelegt und auf -78 °C gekühlt. Allylmagnesiumbromid (1 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 83.2 mL, 83.2 mmol, 1.5 Äq) wurde zugetropft und für 25 Minuten gerührt. (2*R*,3*S*)-2,3-Dimethyloxiran (**105**, 4 g, 55.5 mmol, 1 Äq) wurde tropfenweise zugegeben und über Nacht rühren gelassen. Dabei erwärmte sich die Lösung auf Raumtemperatur. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von gesättigter, wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -

Lösung (100 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3x 100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt säulenchromatographisch (*n*-Pentan/EtOAc, 1:1) an Kieselgel gereinigt und Alkohol **2*RS*,3*SR*-106** als farbloses Öl (5.64 g, 49.4 mmol, 89%) isoliert.<sup>[56]</sup>

R<sub>f</sub>: 0.45 (*n*-Pentan/EtOAc, 1:1).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.84-5.73 (m, 1H), 5.05-4.96 (m, 2H), 3.63 (quin., *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.26-2.19 (m, 1H), 1.94-1.86 (m, 1H), 1.75-1.68 (br. s, 1H), 1.62-1.52 (m, 1H), 1.13 (dd, *J* = 6.3, 0.5 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 137.4 (CH, 1C), 115.9 (CH<sub>2</sub>, 1C), 71.4 (CH, 1C), 39.9 (CH, 1C), 37.3 (CH<sub>2</sub>, 1C), 19.7 (CH<sub>3</sub>, 1C), 14.7 (CH<sub>3</sub>, 1C).

EI-MS (70 eV): *m/z* (%) 96 [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> (28), 82 (6), 81 (82), 79 (10), 73 (5), 72 (16), 71 (14), 70 (41), 69 (8), 68 (6), 67 (12), 57 (12), 56 (7), 55 (85), 54 (7), 53 (12), 45 (100), 43 (46), 42 (30), 41 (47), 40 (6), 39 (30).

### 5.3.8 Darstellung von *tert*-Butyldimethyl(((2*RS*,3*SR*)-3-methyl-5-hexen-2-yl)oxy)silan (**107**)

Die Alkohole **2*R*,3*S*-106** und **2*S*,3*R*-106** (5.6 g, 49 mmol, 1 Äq) wurden in DCM (240 mL) vorgelegt und Imidazol (5.01 g, 73.6 mmol, 1.5 Äq) wurde portionsweise dazugegeben. Es wurde auf 0 °C gekühlt und TBSCl (8.13 g, 53.9 mmol, 1.1 Äq), gelöst in DCM (40 mL), wurde zugetropft. Die weiße Suspension rührte für 16 Stunden bei Raumtemperatur und wurde durch die Zugabe von Wasser (100 mL) beendet. Die organische Phase wurde abgetrennt und mit 1 M HCl (30 mL) und wässriger, gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (30 mL) gewaschen. Es wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (*n*-Pentan) gereinigt. Der Ether **2*RS*,3*SR*-107** (9.74 g, 42.6 mmol) wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 87% erhalten.<sup>[39]</sup>

R<sub>f</sub>: 0.5 (*n*-Pentan).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.84-5.71 (m, 1H), 5.03-4.97 (m, 2H), 3.70-3.62 (m, 1H), 2.27-2.18 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.59-1.50 (m, 1H), 1.07 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.84 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 138.5 (CH, 1C), 115.8 (CH<sub>2</sub>, 1C), 72.1 (CH, 1C), 40.8 (CH, 1C), 37.6 (CH<sub>2</sub>, 1C), 26.3 (CH<sub>3</sub>, 1C), 20.2 (CH<sub>3</sub>, 1C), 18.5 (CH<sub>3</sub>, 1C), 15.1 (CH<sub>3</sub>, 1C), -3.9 (CH<sub>3</sub>, 1C), -4.4 (CH<sub>3</sub>, 1C).

EI-MS (70 eV):  $m/z$  (%) 213  $[M-CH_3]^+$  (7), 172 (22), 171 (83), 160 (11), 159 (55), 153 (17), 143 (23), 129 (9), 127 (13), 115 (23), 103 (32), 99 (19), 77 (10), 76 (17), 75 (100), 74 (8), 73 (57), 59 (15), 55 (8), 45 (9), 41 (19).

### 5.3.9 Darstellung von (3*SR*,4*RS*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methylpentanal (104)

Die Ether 2*R*,3*S*-**107** und 2*S*,3*R*-**107** (9.7 g, 42.5 mmol, 1 Äq) wurden in einem Gemisch aus DCM und Methanol (5:1, 108 mL: 22 mL) vorgelegt und eine Spatelspitze  $NaHCO_3$  wurde hinzugegeben. Die Lösung wurde auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt und Ozon wurde eingeleitet, bis sich die Lösung blau färbte. Überschüssiges Ozon wurde mit der Einleitung von  $N_2$  entfernt. Dimethylsulfid (3.2 mL, 43.7 mmol, 1.03 Äq) wurde hinzugegeben, das Kältebad entfernt und die Lösung für 1.5 Stunden bei Raumtemperatur rühren gelassen. Wasser (30 mL) wurde hinzugegeben und die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde mit einer NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen und über  $MgSO_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (*n*-Pentan/Diethylether, 25:1) an Kieselgel gereinigt. Der Aldehyd 3*SR*,4*RS*-**104** wurde als farbloses Öl (8.72 g, 37.8 mmol, 89%) erhalten.<sup>[57]</sup>

R<sub>f</sub>: 0.35 (*n*-Pentan/Diethylether, 25:1).

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9.76 (dd,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 3.66-3.60 (m, 1H), 2.55 (ddd,  $J = 16.4$ , 4.8, 1.8 Hz, 1H), 2.20 (ddd,  $J = 16.4$ , 8.2, 2.8 Hz, 1H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.11 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 0.95 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H).

$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  203.1 (CH, 1C), 72.0 (CH, 1C), 46.7 ( $CH_2$ , 1C), 36.0 (CH, 1C), 25.8 ( $CH_3$ , 1C), 21.2 ( $CH_3$ , 1C), 18.0 ( $C_q$ , 1C), 16.9 ( $CH_3$ , 1C), -4.3 ( $CH_3$ , 1C), -4.8 ( $CH_3$ , 1C).

EI-MS (70 eV):  $m/z$  (%) 215  $[M-CH_3]^+$  (3), 174 (13), 173 (87), 159 (32), 155 (22), 143 (6), 129 (10), 115 (10), 103 (15), 101 (13), 99 (8), 81 (17), 77 (6), 76 (8), 75 (100), 74 (5), 73 (49), 61 (5), 59 (14), 58 (5), 47 (6), 45 (8), 43 (9), 41 (10).

### 5.3.10 Darstellung von (S)-4-Benzyl-3-((2*S*,3*R*,5*S*,6*R*)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-hydroxy-2,5-dimethylheptanoyl)oxazolidin-2-on und (S)-4-Benzyl-3-((2*S*,3*R*,5*R*,6*S*)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-hydroxy-2,5-dimethylheptanoyl)oxazolidin-2-on (108)

(S)-4-Benzyl-3-propionyloxazolidin-2-on (**39**, 1.10 g, 4.70 mmol, 1 Äq) in DCM (11 mL) wurde auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. Dibutylboryltrifluormethansulfonat ( $Bu_2BOTf$ , 1 M in DCM, 5.50 mL, 5.50 mmol, 1.17 Äq) und Triethylamin (0.85 mL, 6.15 mmol, 1.31 Äq) wurden nacheinander tropfenweise zugegeben. Die Lösung wurde auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt und die Aldehyde 3*SR*,4*R*-**S104**

(2.53 g, 11.0 mmol, 2.33 Äq) wurden tropfenweise hinzugegeben. Die Lösung rührte für eine weitere Stunde bei -78 °C und 2 Stunden bei 0 °C. Danach wurde auf RT erwärmt und für weitere 2 Stunden gerührt. Es wurde Phosphat-Puffer-Lösung (pH:7, 10 mL), MeOH (10 mL) und H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%ig, 10 mL) zugegeben und über Nacht rühren gelassen. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3x 20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit wässriger, gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lsg gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (*n*-Pentan/EtOAc, 4:1) gereinigt. Die Aldolprodukte **2S,3R,5S,6R-108** und **2S,3R,5R,6S-108** (2.06 g, 4.44 mmol) wurden als zähflüssige, farblose Verbindungen in 94% isoliert, die nicht voneinander getrennt werden konnten.<sup>[37]</sup>

R<sub>f</sub>: 0.25 (*n*-Pentan/EtOAc, 5:1).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.36-7.20 (m, 10H), 4.73-4.67 (m, 2H), 4.22-4.17 (m, 4H), 4.08-4.01 (m, 2H), 3.77-3.70 (m, 3H), 3.67-3.63 (m, 1H), 3.29-3.24 (m, 2H), 2.82-2.76 (m, 2H), 1.76-1.65 (m, 4H), 1.58-1.52 (m, 2H), 1.27 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H), 1.11 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.95 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.06 (s, 6H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 177.3 (C<sub>q</sub>, 1C), 177.2 (C<sub>q</sub>, 1C), 153.0 (C<sub>q</sub>, 1C), 153.0 (C<sub>q</sub>, 1C), 135.1 (C<sub>q</sub>, 1C), 135.1 (C<sub>q</sub>, 1C), 129.4 (CH, 4C), 128.9 (CH, 4C), 127.4 (CH, 2C), 127.4 (CH, 2C), 72.6 (CH, 1C), 72.0 (CH, 1C), 69.4 (CH, 1C), 68.9 (CH, 1C), 66.1 (CH<sub>2</sub>, 1C), 66.1 (CH<sub>2</sub>, 1C), 55.2 (CH, 1C), 55.1 (CH, 1C), 43.2 (CH, 1C), 42.2 (CH, 1C), 37.8 (CH<sub>2</sub>, 2C), 37.3 (CH, 1C), 36.8 (CH, 1C), 36.5 (CH<sub>2</sub>, 1C), 36.2 (CH<sub>2</sub>, 1C), 25.9 (CH<sub>3</sub>, 1C), 25.8 (CH<sub>3</sub>, 1C), 20.3 (CH<sub>3</sub>, 1C), 20.2 (CH<sub>3</sub>, 1C), 18.0 (C<sub>q</sub>, 2C), 16.1 (CH<sub>3</sub>, 1C), 15.4 (CH<sub>3</sub>, 1C), 10.8 (CH<sub>3</sub>, 1C), 10.6 (CH<sub>3</sub>, 1C), -4.3 (CH<sub>3</sub>, 1C), -4.4 (CH<sub>3</sub>, 1C), -4.8 (CH<sub>3</sub>, 1C), -4.8 (CH<sub>3</sub>, 1C).

ESI+: *m/z* (%) 950 [2M+Na]<sup>+</sup> (76), 486 [M+Na]<sup>+</sup> (100), 464 [M]<sup>+</sup> (23).

### 5.3.11 Darstellung von (2S,3R,5S,6R)-6-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-hydroxy-*N*-methoxy-*N*,2,5-trimethylheptanamid und (2S,3R,5R,6S)-6-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-hydroxy-*N*-methoxy-*N*,2,5-trimethylheptanamid (**109**)

*N*,*O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid (1.3 g, 13.3 mmol, 3 Äq) wurde in THF (10.1 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Trimethylaluminium (2 M in Toluol, 6.7 mL, 13.3 mmol, 3 Äq) wurde tropfenweise unter Gasentwicklung zugegeben. Die Lösung wurde auf RT erwärmt und 30 Minuten gerührt. Nach erneutem Abkühlen auf 0 °C, wurden die Aldolprodukte **2S,3R,5S,6R-108** und **2S,3R,5R,6S-108** (2.06 g, 4.44 mmol, 1 Äq) in THF (3.6 mL) langsam zur Lösung hinzugegeben und über Nacht rühren gelassen. Es wurde Rochelle-Salz (1 M, 10 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit Diethylether (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten

organischen Phasen wurden mit wässriger, gesättigter NaCl-Lsg (10 mL) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (*n*-Pentan/EtOAc, 2:1) gereinigt. Die Weinreb-Amide 2*S*,3*R*,5*S*,6*R*-**109** und 2*S*,3*R*,5*R*,6*S*-**109** (1.39 g, 4.00 mmol) wurden als farblose Flüssigkeit in einer Ausbeute von 90% isoliert.<sup>[58]</sup>

R<sub>f</sub>: 0.7 (*n*-Pentan/EtOAc, 2:1).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.96-3.92 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.20 (s, 6H), 2.89-2.83 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.73-1.67 (m, 2H), 1.64-1.58 (m, 1H), 1.56-1.50 (m, 1H), 1.45-1.38 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.18 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.10 (d, *J* = 9.1 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 9.0 Hz, 3H), 1.00-0.96 (m, 1H), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.06 (s, 6H), 0.04 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 72.5 (CH, 1C), 72.0 (CH, 1C), 69.3 (CH, 1C), 69.3 (CH, 1C), 61.5 (CH, 2C), 39.8 (CH, 2C), 37.4 (CH<sub>3</sub>, 1C), 36.5 (CH<sub>3</sub>, 1C), 36.5 (CH<sub>2</sub>, 1C), 36.3 (CH<sub>2</sub>, 1C), 31.9 (CH<sub>3</sub>, 2C), 25.9 (CH<sub>3</sub>, 1C), 25.9 (CH<sub>3</sub>, 1C), 20.1 (CH<sub>3</sub>, 1C), 20.0 (CH<sub>3</sub>, 1C), 18.1 (C<sub>q</sub>, 2C), 15.7 (CH<sub>3</sub>, 1C), 15.2 (CH<sub>3</sub>, 1C), 10.7 (CH<sub>3</sub>, 1C), 10.6 (CH<sub>3</sub>, 1C), -4.3 (CH<sub>3</sub>, 1C), -4.4 (CH<sub>3</sub>, 1C), -4.8 (CH<sub>3</sub>, 1C), -4.8 (CH<sub>3</sub>, 1C).

### 5.3.12 Darstellung von (2*S*,3*R*,5*S*,6*R*)-7-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-hydroxy-3,6-dimethyloctan-2-on und (2*S*,3*R*,5*R*,6*S*)-7-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-hydroxy-3,6-dimethyloctan-2-on (**110**)

Die Weinreb-Amide 2*S*,3*R*,5*S*,6*R*-**109** und 2*S*,3*R*,5*R*,6*S*-**109** (0.31 g, 0.90 mmol, 1 Äq) wurden in Diethylether (15.5 mL) vorgelegt. Methylmagnesiumbromid (3 M in Diethylether, 0.6 mL, 1.78 mmol, 2 Äq) wurde tropfenweise zugegeben und vier Stunden bei RT gerührt. Es wurde gesättigte NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (10 mL) zugegeben und die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3x 10 mL) extrahiert, die organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (*n*-Pentan/Diethylether, 1:1) gereinigt und die nicht trennbaren Ketone 3*S*,4*R*,6*S*,7*R*-**110** und 3*S*,4*R*,6*R*,7*S*-**110** als farblose Flüssigkeiten (0.21 g, 0.69 mmol, 77%) isoliert.<sup>[59]</sup>

R<sub>f</sub>: 0.6 (*n*-Pentan/Diethylether, 1:1).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.96-3.92 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.89 (br. s, 1H), 2.83 (br. s, 1H), 1.80-1.67 (m, 3H), 1.64-1.58 (m, 1H), 1.56-1.50 (m, 1H), 1.45-1.38 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 7.1, 3H), 1.18 (d, *J* = 7.0, 3H), 1.10 (d, *J* = 9.1, 3H), 1.08 (d, *J* = 9.0, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.8, 3H), 0.91 (d, *J* = 4.9, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.06 (s, 6H), 0.04 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 72.5 (CH, 1C), 72.0 (CH, 1C), 69.3 (CH, 1C), 69.3 (CH, 1C), 61.5 (CH, 2C), 40.0 (CH, 1C), 38.5 (CH, 1C), 37.4 (CH, 1C), 36.5 (CH<sub>2</sub>, 1C), 36.5 (CH<sub>2</sub>, 1C), 36.3 (CH<sub>3</sub>, 1C), 31.9 (CH<sub>3</sub>, 1C), 25.9 (CH<sub>3</sub>, 1C), 25.9 (CH<sub>3</sub>, 1C), 20.1 (CH<sub>3</sub>, 1C), 20.0 (CH<sub>3</sub>, 1C), 18.1 (C<sub>q</sub>, 2C), 15.7 (CH<sub>3</sub>, 1C), 15.2 (CH<sub>3</sub>, 1C), 10.7 (CH<sub>3</sub>, 1C), 10.6 (CH<sub>3</sub>, 1C), -4.3 (CH<sub>3</sub>, 1C), -4.4 (CH<sub>3</sub>, 1C), -4.8 (CH<sub>3</sub>, 1C), -4.8 (CH<sub>3</sub>, 1C).

EI-MS (70 eV): *m/z* (%) 227 (3), 174 (11), 173 (80), 159 (35), 157 (12), 155 (13), 129 (9), 119 (7), 115 (12), 103 (13), 101 (10), 99 (17), 81 (15), 77 (7), 76 (7), 75 (100), 74 (5), 73 (51), 72 (7), 69 (6), 59 (13), 57 (10), 55 (9), 47 (6), 45 (8), 43 (43), 41 (12).

### 5.3.13 Darstellung von (3*S*,4*R*,6*S*,7*R*)-7-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3,6-dimethyl-2-oxooctan-4-yl-methanesulfonat und (3*S*,4*R*,6*R*,7*S*)-7-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3,6-dimethyl-2-oxooctan-4-yl-methanesulfonat (111)

Die Ketone 3*S*,4*R*,6*S*,7*R*-**110** und 3*S*,4*R*,6*R*,7*S*-**110** (0.2 g, 0.661 mmol, 1 Äq) wurden in DCM (6.6 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Triethylamin (0.46 mL, 3.31 mmol, 5 Äq) und Methansulfonylchlorid (0.13 mL, 1.65 mmol, 2.5 Äq) wurden nacheinander tropfenweise zugegeben. Die Reaktion rührte für drei Stunden bei RT und die Reaktion wurde durch die Zugabe von wässriger gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lsg (5 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit DCM (3x 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässriger; gesättigter NaCl-Lsg gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und säulenchromatographisch (*n*-Pentan/Diethylether, 2:1) an Kieselgel gereinigt. Die sulfonierten Ketone 3*S*,4*R*,6*S*,7*R*-**111** und 3*S*,4*R*,6*R*,7*S*-**111** (0.17 g, 0.45 mmol) wurden als farblose Flüssigkeiten in einer Ausbeute von 68% isoliert.<sup>[60]</sup>

R<sub>f</sub>: 0.2 (*n*-Pentan/Diethylether, 2:1).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.06 (ddd, *J* = 10.1, 4.5, 2.7 Hz, 2H), 3.66-3.58 (m, 2H), 3.02 (s, 6H), 2.96-2.88 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.96 (dd, *J* = 10.2, 3.0 Hz, 1H), 1.91 (dd, *J* = 10.2, 3.0 Hz, 1H), 1.68 (m, 4H), 1.18 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H), 1.08 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H), 0.88 (s, 18H), 0.04 (s, 6H), 0.03 (s, 6H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 208.8 (C<sub>q</sub>, 2C), 81.3 (CH, 1C), 81.3 (CH, 1C), 72.0 (CH, 1C), 71.9 (CH, 1C), 51.0 (CH, 1C), 48.9 (CH, 1C), 38.8 (CH<sub>3</sub>, 1C), 38.7 (CH<sub>3</sub>, 1C), 37.6 (CH, 1C), 36.6 (CH, 1C), 35.2 (CH<sub>2</sub>, 1C), 34.9 (CH<sub>2</sub>, 1C), 29.9 (CH<sub>3</sub>, 1C), 29.1 (CH<sub>3</sub>, 1C), 25.8 (CH<sub>3</sub>, 2C), 20.4 (CH<sub>3</sub>, 2C), 18.0 (C<sub>q</sub>, 1C), 18.0 (C<sub>q</sub>, 1C), 15.2 (CH<sub>3</sub>, 1C), 15.2 (CH<sub>3</sub>, 1C), 11.7 (CH<sub>3</sub>, 1C), 9.8 (CH<sub>3</sub>, 1C), -4.3 (CH<sub>3</sub>, 2C), -4.8 (CH<sub>3</sub>, 1C), -4.9 (CH<sub>3</sub>, 1C).

### 5.3.14 Darstellung von (3*S*,6*S*,7*R*)-7-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3,6-dimethyloctan-2-ol und (3*S*,6*R*,7*S*)-7-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3,6-dimethyloctan-2-ol (112)

LiAlH<sub>4</sub> (0.16 g, 4.20 mmol, 4 Äq) wurde in Diethylether (5 mL) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Die sulfonierten Ketone 3*S*,4*R*,6*S*,7*R*-111 und 3*S*,4*R*,6*R*,7*S*-111 (0.49 g, 1.05 mmol, 1 Äq) wurden in Diethylether (2 mL) vorgelegt und tropfenweise zur Lösung dazugegeben. Die Reaktion rührte über Nacht und wurde durch die Zugabe von wässriger Rochelle-Salz Lösung (10 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3x 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässriger, gesättigter NaCl-Lsg gewaschen. Es wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (*n*-Pentan/Diethylether, 1:1) an Kieselgel gereinigt und die Alkohole 3*S*,6*S*,7*R*-112 und 3*S*,6*R*,7*S*-112 (0.27 g, 0.94 mmol, 89%) als farblose Flüssigkeiten isoliert.<sup>[61]</sup>

R<sub>f</sub>: 0.5 (*n*-Pentan/Diethylether, 1:1).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.44-5.38 (m, 1H), 4.25-4.18 (m, 1H), 3.73-3.60 (m, 5H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 1H), 1.62 (m, 3H), 1.61 (m, 3H), 1.54-1.34 (m, 10H), 1.25 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.15 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.88 (s, 8H), 0.88 (s, 16H), 0.85-0.80 (m, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 73.6 (CH, 1C), 73.5 (CH, 1C), 72.2 (CH, 1C), 72.2 (CH, 1C), 71.9 (CH, 1C), 71.9 (CH, 1C), 71.6 (CH, 1C), 71.6 (CH, 1C), 71.3 (CH, 1C), 41.1 (CH, 1C), 41.1 (CH, 1C), 40.9 (CH, 1C), 40.6 (CH, 1C), 40.5 (CH, 1C), 40.2 (CH, 1C), 40.0 (CH, 1C), 30.6 (CH<sub>2</sub>, 1C), 30.5 (CH<sub>2</sub>, 1C), 30.4 (CH<sub>2</sub>, 1C), 30.4 (CH<sub>2</sub>, 1C), 30.3 (CH<sub>2</sub>, 1C), 30.1 (CH<sub>2</sub>, 1C), 30.1 (CH<sub>2</sub>, 1C), 30.0 (CH<sub>2</sub>, 1C), 21.6 (CH, 1C), 20.3 (CH, 1C), 20.3 (CH, 1C), 20.0 (CH, 1C), 19.9 (CH, 1C), 19.7 (CH, 1C), 19.6 (CH, 1C), 19.5 (CH, 1C), 19.5 (CH, 1C), 19.4 (CH, 1C), 19.2 (CH, 1C), 18.1 (C<sub>q</sub>, 1C), 14.9 (CH, 1C), 14.9 (CH, 1C), 14.7 (CH, 1C), 14.7 (CH, 1C), 14.6 (CH, 1C), 14.5 (CH, 1C), 14.5 (CH, 1C), 14.4 (CH, 1C), 14.2 (CH, 1C), 14.1 (CH, 1C), 11.6 (CH, 1C), -4.3 (CH<sub>3</sub>, 1C), -4.3 (CH<sub>3</sub>, 1C), -4.8 (CH<sub>3</sub>, 1C), -4.8 (CH<sub>3</sub>, 1C).

EI-MS (70 eV): *m/z* (%) 228 (5), 227 (26), 183 (5), 171 (7), 159 (26), 158 (13), 157 (100), 155 (13), 135 (15), 133 (10), 129 (19), 119 (13), 115 (12), 109 (8), 103 (8), 77 (6), 76 (5), 75 (70), 73 (41), 59 (8), 57 (6), 55 (5), 43 (19), 41 (10).

### 5.3.15 Darstellung von (3*S*,6*S*,7*R*)-7-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3,6-dimethyloctan-2-on und (3*S*,6*R*,7*S*)-7-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3,6-dimethyloctan-2-on (113)

Die Alkohole 3*S*,6*S*,7*R*-**112** und 3*S*,6*R*,7*S*-**112** (0.36 g, 1.24 mmol, 1 Äq) wurden in DCM (20 mL) vorgelegt. Dazu wurde Dess-Martin-Periodinan (0.794 g, 1.871 mmol, 1.5 Äq) zugegeben und für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Eine Natriumthiosulfat-Lösung (10 mL) wurde dazugegeben und die wässrige Phase wurde mit DCM (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässriger gesättigter NaCl-Lsg gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (*n*-Pentan/Diethylether, 10:1) an Kieselgel gereinigt. Die Ketone 3*S*,6*S*,7*R*-**113** und 3*S*,6*S*,7*R*-**113** (0.309 g, 1.078 mmol) wurden in einer Ausbeute von 86% erhalten.<sup>[62]</sup>

R<sub>f</sub>: 0.5 (*n*-Pentan/Diethylether, 10:1).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.65-3.58 (m, 2H), 2.50-2.44 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.56-1.53 (m, 1H), 1.46-1.37 (m, 5H), 1.30-1.18 (m, 2H), 1.09 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.97-0.88 (m, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.84 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.84 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.03 (s, 6H), 0.02 (s, 6H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 212.9 (C<sub>q</sub>, 2C), 72.0 (CH, 2C), 47.5 (CH, 1C), 47.5 (CH, 1C), 40.6 (CH, 1C), 40.4 (CH, 1C), 31.0 (CH<sub>2</sub>, 1C), 30.7 (CH<sub>2</sub>, 1C), 30.2 (CH<sub>2</sub>, 1C), 30.0 (CH<sub>2</sub>, 1C), 28.1 (CH<sub>3</sub>, 1C), 28.0 (CH<sub>3</sub>, 1C), 25.9 (CH<sub>3</sub>, 2C), 19.7 (CH<sub>3</sub>, 1C), 19.6 (CH<sub>3</sub>, 1C), 18.1 (C<sub>q</sub>, 2C), 16.3 (CH<sub>3</sub>, 1C), 16.1 (CH<sub>3</sub>, 1C), 14.6 (CH<sub>3</sub>, 1C), 14.6 (CH<sub>3</sub>, 1C), -4.3 (CH<sub>3</sub>, 2C), -4.8 (CH<sub>3</sub>, 2C).

EI-MS (70 eV): *m/z* (%) 229 (13), 173 (3), 161 (5), 160 (13), 159 (100), 137 (7), 133 (6), 119 (3), 115 (8), 103 (7), 100 (4), 95 (6), 81 (4), 76 (3), 75 (48), 74 (3), 73 (31), 69 (4), 59 (5), 58 (5), 55 (7), 43 (17), 41 (5).

### 5.3.16 Darstellung von *tert*-Butyldimethyl(((2*R*,3*S*,6*S*)-3,6,7-trimethyloct-7-en-2-yl)oxy)silan und *tert*-Butyldimethyl(((2*S*,3*R*,6*S*)-3,6,7-trimethyloct-7-en-2-yl)oxy)silan (114)

Methyltriphenylphosphoniumbromid (0.374 g, 1.047 mmol, 10 Äq) wurde in THF (6 mL) vorgelegt. *n*BuLi (1.6 M in Hexan, 0.65 mL, 1.047 mmol, 10 Äq) wurde bei 0 °C tropfenweise zugegeben und die Lösung anschließend auf RT erwärmt. Die Ketone 3*S*,6*S*,7*R*-**113** und 3*S*,6*S*,7*R*-**113** (0.03 g, 0.105 mmol) wurden in THF (11 mL) vorgelegt und ebenfalls zu der Lösung tropfenweise zugegeben. Die Reaktion rührte für vier Stunden bei RT und wurde durch die Zugabe von 1 M HCl (10 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3x 20 mL) extrahiert und die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung



gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether, 200:1) gereinigt. Die Alkene **2*R*,3*S*,6*S*-114** und **2*S*,3*R*,6*S*-114** (0.023 g, 0.081 mmol) wurden als farblose Öle in einer Ausbeute von 77% isoliert.<sup>[63]</sup>

R<sub>f</sub>: 0.6 (*n*-Pentan/Diethylether, 200:1).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.67-4.66 (m, 4H), 3.65-3.59 (m, 2H), 2.13-2.07 (m, 2H), 1.56 (s, 6H), 1.45-1.26 (m, 8H), 1.03 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 1.02 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.00 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.00 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.97-0.91 (m, 2H), 0.88 (s, 18H), 0.82 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 0.82 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.03 (s, 6H), 0.02 (s, 6H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  150.4 ( $\text{C}_q$ , 1C), 150.1 ( $\text{C}_q$ , 1C), 109.4 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 109.2 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 72.1 (CH, 1C), 72.0 (CH, 1C), 41.5 (CH, 1C), 41.4 (CH, 1C), 40.6 (CH, 1C), 40.4 (CH, 1C), 32.8 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 32.8 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 30.7 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 30.6 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 25.9 ( $\text{CH}_3$ , 2C), 19.9 ( $\text{CH}_3$ , 1C), 19.7 ( $\text{CH}_3$ , 1C), 19.5 ( $\text{CH}_3$ , 1C), 19.3 ( $\text{CH}_3$ , 1C), 19.0 ( $\text{CH}_3$ , 1C), 18.8 ( $\text{CH}_3$ , 1C), 18.1 ( $\text{C}_q$ , 2C), 14.6 ( $\text{CH}_3$ , 1C), 14.3 ( $\text{CH}_3$ , 1C), -4.4 ( $\text{CH}_3$ , 1C), -4.4 ( $\text{CH}_3$ , 1C), -4.8 ( $\text{CH}_3$ , 2C).

EI-MS (70 eV):  $m/z$  (%) 227 (5), 159 (10), 157 (5), 117 (3), 115 (4), 103 (6), 83 (3), 77 (4), 76 (7), 75 (100), 73 (26), 69 (6), 67 (3), 59 (6), 57 (4), 55 (8), 45 (3), 43 (4), 41 (16), 39 (4).

### 5.3.17 Darstellung von (2*R*,3*S*,6*S*)-3,6,7-Trimethyloct-7-en-2-ol und (2*S*,3*R*,6*S*)-3,6,7-Trimethyloct-7-en-2-ol (**78**)

Die Alkene **2*R*,3*S*,6*S*-114** und **2*S*,3*R*,6*S*-114** (0.023 g, 0.081 mmol, 1 Äq) wurden in THF (2.5 mL) vorgelegt und mit Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung (1 M in THF, 0.16 mL, 0.162 mmol, 2 Äq) versetzt. Die Lösung rührte für 72 h bei RT. Es wurde Wasser (2 mL) zugegeben und die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (*n*-Pentan/Diethylether, 200:1 zu 1:1) an Kieselgel gereinigt. Die Alkohole **2*R*,3*S*,6*S*-78** und **2*S*,3*R*,6*S*-78** (8 mg, 0.047 mmol) wurden in einer Ausbeute von 58% isoliert.<sup>[51]</sup>

R<sub>f</sub>: 0.5 (*n*-Pentan/Diethylether, 1:1).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.68 (m, 4H), 3.66 (sext.,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.16-2.07 (m, 2H), 1.66-1.64 (m, 6H), 1.50-1.29 (m, 9H), 1.23-1.15 (m, 1H), 1.12 (d,  $J = 6.3$  Hz, 6H), 1.01 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.01 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.87 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.87 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  150.3 ( $\text{C}_q$ , 1C), 150.0 ( $\text{C}_q$ , 1C), 109.6 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 109.3 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 71.8 (CH, 1C), 71.7 (CH, 1C), 41.4 (CH, 2C), 40.2 (CH, 1C), 40.1 (CH, 1C), 32.6 ( $\text{CH}_2$ ,

1C), 32.4 (CH<sub>2</sub>, 1C), 30.4 (CH<sub>2</sub>, 1C), 30.3 (CH<sub>2</sub>, 1C), 20.0 (CH<sub>3</sub>, 1C), 19.6 (CH<sub>3</sub>, 1C), 19.4 (CH<sub>3</sub>, 1C), 19.3 (CH<sub>3</sub>, 1C), 19.0 (CH<sub>3</sub>, 1C), 18.7 (CH<sub>3</sub>, 1C), 14.6 (CH<sub>3</sub>, 1C), 14.6 (CH<sub>3</sub>, 1C).

EI-MS (70 eV): *m/z* (%) 170 [M]<sup>+</sup> (0.5), 152 (6), 137 (13), 123 (18), 110 (5), 109 (27), 97 (6), 96 (40), 95 (25), 85 (29), 84 (15), 83 (37), 82 (56), 81 (36), 79 (7), 72 (15), 71 (14), 70 (100), 69 (69), 68 (11), 67 (43), 57 (15), 56 (11), 55 (77), 54 (6), 53 (17), 45 (44), 43 (34), 42 (11), 41 (72), 40 (5), 39 (26).

### 5.3.18 Darstellung von (2*R*,3*S*,6*S*)-3,6,7-Trimethyloct-7-en-2-yl-pent-4-enoat und (2*S*,3*R*,6*S*)-3,6,7-Trimethyloct-7-en-2-yl-pent-4-enoat (**115**)

Die Alkohole 2*R*,3*S*,6*S*-**78** und 2*S*,3*R*,6*S*-**78** (8 mg, 0.047 mmol, 1 Äq) und 4-Pentensäure (**81**, 7 mg, 0.07 mmol, 1.5 Äq) wurden in DCM (1 mL) vorgelegt. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und dazu wurden DMAP (1 mg, kat.) und EDC•HCl (0.013 g, 0.070 mmol, 1.5 Äq) zugegeben. Die Lösung rührte über Nacht bei RT. Durch die Zugabe von wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (1 mL) wurde die Reaktion beendet. Die wässrige Phase wurde mit DCM (3x 5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit wässriger, gesättigter NaHCO<sub>3</sub>- und NaCl-Lösung nacheinander gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (*n*-Pentan/Diethylether, 40:1) an Kieselgel gereinigt. Die Ester 2*R*,3*S*,6*S*-**115** und 2*S*,3*R*,6*S*-**115** (11 mg, 0.041 mmol) wurden in einer Ausbeute von 88% isoliert.<sup>[45]</sup>

R<sub>f</sub>: 0.3 (*n*-Pentan/Diethylether, 40:1).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.88-5.78 (m, 2H), 5.08-4.99 (m, 4H), 4.86-4.79 (m, 2H), 4.68-4.66 (m, 4H), 2.38-2.37 (m, 8H), 2.10 (quin., *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.64 (dt, *J* = 3.7, 1.1 Hz, 8H), 1.48-1.38 (m, 1H), 1.33-1.29 (m, 5H), 1.26-1.25 (m, 4H), 1.12 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.99 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.88 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 172.6 (C<sub>q</sub>, 2C), 150.1 (C<sub>q</sub>, 1C), 149.8 (C<sub>q</sub>, 1C), 136.8 (CH, 2C), 115.4 (CH<sub>2</sub>, 2C), 109.6 (CH<sub>2</sub>, 1C), 109.4 (CH<sub>2</sub>, 1C), 74.2 (CH, 1C), 74.1 (CH, 1C), 41.3 (CH, 2C), 37.4 (CH, 1C), 37.3 (CH, 1C), 34.0 (CH<sub>2</sub>, 2C), 32.3 (CH<sub>2</sub>, 1C), 32.2 (CH<sub>2</sub>, 1C), 30.4 (CH<sub>2</sub>, 1C), 30.3 (CH<sub>2</sub>, 1C), 29.7 (CH<sub>2</sub>, 2C), 29.0 (CH<sub>2</sub>, 2C), 19.9 (CH<sub>3</sub>, 1C), 19.6 (CH<sub>3</sub>, 1C), 19.0 (CH<sub>3</sub>, 1C), 18.7 (CH<sub>3</sub>, 1C), 15.9 (CH<sub>3</sub>, 1C), 15.8 (CH<sub>3</sub>, 1C), 14.7 (CH<sub>3</sub>, 1C), 14.6 (CH<sub>3</sub>, 1C).

EI-MS (70 eV): *m/z* (%) 170 (5), 152 (8), 151 (3), 137 (11), 124 (3), 123 (21), 111 (3), 110 (7), 109 (18), 101 (2), 100 (8), 97 (20), 96 (46), 95 (21), 85 (2), 84 (9), 83 (94), 82 (49), 81 (20), 79 (4), 77 (2), 71 (5), 70 (32), 69 (34), 68 (7), 67 (23), 65 (2), 57 (8), 56 (11), 55 (100), 54 (8), 53 (11), 43 (12), 42 (6), 41 (43), 40 (3), 39 (15).

### 5.3.19 Darstellung von (4*E*,6*S*,9*S*,10*R*)-5,6,9-Trimethylundec-4-en-10-olid (**74**) und (4*E*,6*S*,9*R*,10*S*)-5,6,9-Trimethylundec-4-en-10-olid (**74**)

Die Ester 3*S*,6*S*,7*R*-**115** und 3*S*,6*R*,7*S*-**115** (11 mg, 0.041 mmol, 1 Äq) wurden in Toluol (78 mL) vorgelegt, dazu wurden *p*-Benzochinon (1 mg) Hexafluorbenzol (0.05 mL, 0.41 mmol, 10 eq) und Grubbs-Hoveyda 2 Katalysator (**85**, 1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinylidene)dichloro(o-isopropoxyphenylmethyl)ruthenium, 2.6 mg, 0.0041 mmol, 10 mol%) hinzugegeben und für 24 Stunden bei 80 °C rühren gelassen. Anschließend wurde über eine Fritte mit Kieselgel filtriert, um den Großteil des Katalysators zu entfernen, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und säulenchromatographisch (*n*-Pentan/Diethylether, 20:1) an Kieselgel gereinigt. Die nicht trennbaren Makrolide 6*R*,9*S*,10*R*-**74** und 6*S*,9*R*,10*S*-**74** (5.7 mg, 0.025 mmol) wurden in einer Ausbeute von 62% isoliert.<sup>[64]</sup>

R<sub>f</sub>: 0.3 (*n*-Pentan/Diethylether, 20:1).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ = 5.17-5.13 (m, 1H), 5.11-5.07 (m, 1H), 4.56-4.51 (m, 2H), 2.69-2.61 (m, 2H), 4.56-4.44 (m, 2H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.27-2.16 (m, 2H), 2.08-2.04 (m, 2H), 2.00-1.95 (m, 2H), 1.88-1.83 (m, 1H), 1.75-1.69 (m, 2H), 1.50-1.48 (m, 2H), 1.47-1.46 (m, 3H), 1.39-1.38 (m, 3H), 1.15 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.07-1.03 (m, 2H), 0.98-0.97 (m, 2H), 0.93 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.61 (d, *J* = 7.8 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ 173.0 (C<sub>q</sub>, 1C), 172.9 (C<sub>q</sub>, 1C), 139.9 (C<sub>q</sub>, 1C), 139.1 (C<sub>q</sub>, 1C), 123.9 (CH, 1C), 122.0 (CH, 1C), 74.5 (CH, 1C), 73.2 (CH, 1C), 42.9 (CH, 2C), 38.1 (CH, 2C), 35.5 (CH<sub>2</sub>, 2C), 29.8 (CH<sub>2</sub>, 2C), 28.8 (CH<sub>2</sub>, 2C), 25.0 (CH<sub>2</sub>, 2C), 19.6 (CH<sub>3</sub>, 1C), 19.1 (CH<sub>3</sub>, 1C), 19.0 (CH<sub>3</sub>, 1C), 17.4 (CH<sub>3</sub>, 1C), 16.1 (CH<sub>3</sub>, 1C), 15.5 (CH<sub>3</sub>, 1C), 11.1 (CH<sub>3</sub>, 2C).

EI-MS (70 eV): *m/z* (%) 224 [M]<sup>+</sup> (7), 195 (18), 181 (7), 168 (25), 154 (15), 149 (5), 142 (10), 141 (44), 140 (11), 139 (9), 137 (15), 135 (6), 127 (8), 125 (29), 124 (64), 121 (9), 112 (14), 110 (13), 109 (37), 108 (10), 107 (17), 99 (17), 98 (8), 97 (11), 96 (21), 95 (100), 94 (10), 93 (17), 91 (10), 85 (16), 84 (10), 83 (69), 82 (93), 81 (70), 80 (30), 79 (10), 77 (14), 71 (5), 70 (7), 69 (49), 68 (72), 65 (10), 58 (8), 57 (22), 55 (89), 54 (7), 53 (27), 46 (5), 44 (6), 43 (32), 42 (13), 41 (73), 40 (6), 39 (24).

RI 4*E*,6*S*,9*S*,10*R*-**74** und 4*E*,6*S*,9*R*,10*S*-**74** (HP-5-MS): 1555, 1562

RI 4*E*,6*S*,9*S*,10*R*-**74** und 4*E*,6*S*,9*R*,10*S*-**74** (VF-WAX): 2465, 2493

*de* (GC, VF-WAX): 16%

## 5.4 Synthesen von 3.4 *Urolepis rufipes*

### 5.4.1 Darstellung von (3*R*,6*E*)-3,7-Dimethylnona-1,6-dien-3-ylacetat (**143**)

Kommerziell erhältliches (*R*)-Linalool (**129**, 5.81 mL, 32.4 mmol, 1 Äq) wurde in THF (12.0 mL) vorgelegt und auf -20 °C gekühlt. *n*BuLi (1.6 M in Hexan, 20.3 mL, 32.4 mmol, 1 Äq) wurde zugetropft und die Mischung wurde anderthalb Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde erneut auf -20 °C gekühlt, Acetylchlorid (4.63 mL, 64.8 mmol, 2 Äq) zugegeben und für drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wobei langsam eine Orangefärbung eintrat. Abschließend wurde dest. Wasser (18 mL) zum Reaktionsgemisch zugetropft. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen und anschließend über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter verminderten Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (*n*-Pentan/Diethylether, 150:1) gereinigt. Acetat **R-143** (3.59 g, 18.3 mmol) wurde in einer Ausbeute von 28% erhalten.<sup>[76]</sup>

R<sub>f</sub>: 0.3 (*n*-Pentan/Diethylether, 150:1).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.97 (dd, *J* = 17.4, 11.0 Hz, 1H), 5.17-5.07 (m, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.98-1.94 (m, 2H), 1.89-1.76 (m, 2H), 1.68 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.54 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 170.0 (C<sub>q</sub>, 1C), 141.8 (CH, 1C), 131.1 (C<sub>q</sub>, 1C), 123.8 (CH, 1C), 113.1 (CH<sub>2</sub>, 1C), 82.9 (C<sub>q</sub>, 1C), 39.7 (CH<sub>2</sub>, 1C), 25.7 (CH<sub>3</sub>, 1C), 23.6 (CH<sub>3</sub>, 1C), 22.4 (CH<sub>2</sub>, 1C), 22.2 (CH<sub>3</sub>, 1C), 17.6 (CH<sub>3</sub>, 1C).

EI-MS (70 eV): *m/z* (%) 196 [M]<sup>+</sup> (2), 154 (6), 136 [M - COCH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (28), 121 (31), 109 (12), 107 (13), 93 (31), 81 (100), 67 (16), 43 (26), 39 (11).

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -0.65 (c 2.0 in CHCl<sub>3</sub>).

### 5.4.2 Darstellung von (3*R*,6*E*)-2,6-Dimethylocta-2,7-dien-1,6-diol (**144a**)

(*R*)-Linalool (**129**, 5.8 mL, 32.4 mmol, 1 Äq) wurde in DCM (545 mL) vorgelegt. *tert*-Butylperoxid (80%-ig in H<sub>2</sub>O, 10.5 mL, 117 mmol, 3.6 Äq), Selendioxid (71.9 mg, 6.5 mmol, 0.02 Äq) und Salicylsäure (0.448 g, 3.2 mmol, 0.1 Äq) wurden zum Reaktionsgemisch dazu gegeben und für drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden Methanol (150 mL) und NaBH<sub>4</sub> (1.96 g, 51.8 mmol, 1.6 Äq) in 2 M NaOH (374 mL) vorgelegt, dem Reaktionsgemisch zugegeben und für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wobei eine Weißfärbung eintrat. Die wässrige Phase wurde mit DCM (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung (30 mL) gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter verminderten Druck,

wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (*n*-Pentan/Diethylether, 2:1) gereinigt. Das Diol **R-144a** (1.03 g, 6.0 mmol) wurde in einer Ausbeute von 18% erhalten.<sup>[77]</sup>

R<sub>f</sub>: 0.28 (*n*-Pentan/Diethylether, 2:1).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.90 (dd, *J* = 17.3, 10.7 Hz, 1H), 5.42-5.38 (m, 1H), 5.22 (dd, *J* = 17.3, 1.2 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 10.7, 1.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 2.11-2.03 (m, 2H), 1.64 (m, 3H), 1.60-1.54 (m, 2H), 1.28 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 144.9 (CH, 1C), 135.0 (C<sub>q</sub>, 1C), 125.9 (CH, 1C), 111.8 (CH<sub>2</sub>, 1C), 73.3 (C<sub>q</sub>, 1C), 68.7 (CH<sub>2</sub>, 1C), 41.7 (CH<sub>2</sub>, 1C), 27.8 (CH<sub>3</sub>, 1C), 22.3 (CH<sub>2</sub>, 1C), 13.6 (CH<sub>3</sub>, 1C).

EI-MS (70 eV): *m/z* (%) 137 (14), 123 (7), 119 (18), 110 (15), 96 (18), 93 (21), 82 (24), 79 (25), 71 (82), 67 (68), 55 (43), 43 (100), 41 (43), 30 (25).

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -9.30 (c 2.0 in CHCl<sub>3</sub>).

#### 5.4.3 Darstellung von (3*R*,6*E*)-8-Hydroxy-3,7-dimethylocta-1,6-dien-3-ylacetat (**144b**)

Der Alkohol **R-144b** wurde wie in Kapitel 5.4.2 beschrieben synthetisiert. Verwendung von Acetat **R-143** lieferte den Alkohol **R-144b** (1.22 g, 5.7 mmol) in 31% Ausbeute.<sup>[77]</sup>

R<sub>f</sub>: 0.42 (*n*-Pentan/Diethylether, 1:1).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.95 (dd, *J* = 17.5, 10.9 Hz, 1H), 5.39-5.36 (m, 1H), 5.15-5.12 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 2.00 (s, 3H), 2.05-1.98 (m, 2H), 1.92-1.73 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.53 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 170.0 (C<sub>q</sub>, 1C), 141.6 (CH, 1C), 135.1 (C<sub>q</sub>, 1C), 125.4 (CH, 1C), 113.2 (CH<sub>2</sub>, 1C), 82.8 (C<sub>q</sub>, 1C), 68.8 (CH<sub>2</sub>, 1C), 39.3 (CH<sub>2</sub>, 1C), 23.6 (CH<sub>3</sub>, 1C), 22.1 (CH<sub>3</sub>, 1C), 21.9 (CH<sub>2</sub>, 1C), 13.5 (CH<sub>3</sub>, 1C).

EI-MS (70 eV): *m/z* (%) 195 (3), 152 (3), 134 (10), 121 (27), 119 (33), 105 (12), 93 (50), 79 (40), 71 (30), 67 (35), 55 (28), 43 (100), 39 (18).

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -3.60 (c 2.0 in CHCl<sub>3</sub>).

#### 5.4.4 Darstellung von (6*R*,2*E*)-6-Hydroxy-2,6-dimethylocta-2,7-dienal (**128a**)

Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex (1.96 g, 12.33 mmol, 3 Äq) wurde in DMSO (22.7 mL) vorgelegt und 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Diol **R-144a** (700 mg, 4.1 mmol, 1 Äq) wurde in DCM (56.8 mL) gelöst und mit Triethylamin (5.69 mL, 41.1 mmol, 10 Äq) versetzt.

Die DMSO-Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und die Diol-Lösung tropfenweise zugegeben. Anschließend wurde drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wobei eine Braunfärbung eintrat. Es wurde dest. Wasser (10 mL) zum Reaktionsgemisch zugegeben und die wässrige Phase mit DCM (4x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter verminderten Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (*n*-Pentan/Diethylether, 1:1) gereinigt. Der Aldehyd **R-128a** (0.449 g, 2.7 mmol) wurde in einer Ausbeute von 65% erhalten.<sup>[41]</sup>

R<sub>f</sub>: 0.31 (*n*-Pentan/Diethylether, 1:1).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 9.39 (s, 1H), 6.51 (td, *J* = 2.7, 1.4 Hz, 1H), 5.93 (dd, *J* = 17.4, 10.7 Hz, 1H), 5.27 (dd, *J* = 17.3, 1.2 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 10.8, 1.1 Hz, 1H), 2.74-2.35 (m, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.73-1.68 (m, 2H), 1.34 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 195.3 (CH, 1C), 154.7 (CH, 1C), 144.4 (CH, 1C), 139.3 (C<sub>q</sub>, 1C), 112.4 (CH<sub>2</sub>, 1C), 72.9 (C<sub>q</sub>, 1C), 40.3 (CH<sub>2</sub>, 1C), 28.2 (CH<sub>3</sub>, 1C), 23.8 (CH<sub>2</sub>, 1C), 9.1 (CH<sub>3</sub>, 1C).

EI-MS (70 eV): *m/z* (%) 153 [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (4), 135 (4), 121 (5), 111 (11), 93 (17), 87 (27), 71 (100), 67 (22), 55 (49), 43 (68), 41 (34), 39 (22).

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -2.20 (c 1.5 in CHCl<sub>3</sub>).

#### 5.4.5 Darstellung von (*R,E*)-3,7-Dimethyl-8-oxoocta-1,6-dien-3-ylacetat (**128b**)

Unter Verwendung von Alkohol **R-144b** wurde Aldehyd **R-128b** (0.492 g, 2.34 mmol) in einer Ausbeute von 98% mit derselben Methode wie in 5.4.4 dargestellt.<sup>[41]</sup>

R<sub>f</sub>: 0.43 (*n*-Pentan/Diethylether, 3:1).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 9.37 (s, 1H), 6.74-6.43 (td, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 5.95 (dd, *J* = 17.5, 10.9 Hz, 1H), 5.18 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 2.40-2.32 (m, 2H), 2.13-2.06 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.74-1.71 (m, 3H), 1.57 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 195.0 (CH, 1C), 169.8 (C<sub>q</sub>, 1C), 153.7 (CH, 1C), 141.14 (CH, 1C), 139.5 (C<sub>q</sub>, 1C), 113.8 (CH<sub>2</sub>, 1C), 82.3 (C<sub>q</sub>, 1C), 38.1 (CH<sub>2</sub>, 1C), 23.5 (CH<sub>3</sub>, 1C), 23.6 (CH<sub>2</sub>, 1C), 22.1 (CH<sub>3</sub>, 1C), 9.1 (CH<sub>3</sub>, 1C).

EI-MS (70 eV): *m/z* (%) 168 [M-COCH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (3), 150 (19), 135 (15), 129 (10), 121 (21), 107 (18), 93 (31), 82 (43), 71 (44), 67 (21), 55 (31), 43 (100), 39 (21).

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -3.067 (c 1.5 in CHCl<sub>3</sub>).

#### 5.4.6 Darstellung von (2*S*,6*R*)-6-Hydroxy-2,6-dimethyl-7-octenal (149)

Der Amin-Katalysator *L*-*tert*-Butylvalinium-trifluoracetat (**S-148**, 33.1 mg, 0.19 mmol, 0.1 Äq) wurde in Dioxan (15.9 mL) vorgelegt, mit Aldehyd **R-128a** (200 mg, 1.89 mmol, 1 Äq) versetzt und für zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Der Hantzsch-Ester **132** (361 mg, 1.43 mmol, 1.2 Äq) wurde zum Reaktionsgemisch dazu gegeben und vier Tage bei 60 °C gerührt. Abschließend wurde 2 M NaOH (7.9 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3x 10 mL) extrahiert und anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter verminderten Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (*n*-Pentan/Diethylether, 4:1) gereinigt. Der Aldehyd **2*RS*,6*R*-149a** (42.6 mg, 0.25 mmol) wurde in einer Ausbeute von 13% erhalten.<sup>[70]</sup>

R<sub>f</sub>: 0.39 (*n*-Pentan/Diethylether, 4:1).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 9.61 (d, *J* = 0.8 Hz, 2H), 5.92 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 5.88 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 5.20 (dd, *J* = 17.4, 1.2 Hz, 2H), 5.06 (dd, *J* = 10.7 Hz, 1.2 Hz, 2H), 2.38-2.31 (m, 2H), 1.75-1.67 (m, 4H), 1.57-1.51 (m, 4H), 1.43-1.34 (m, 4H), 1.28 (s, 6H), 1.10 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 205.2 (CH, 2C), 144.9 (CH, 2C), 111.8 (CH<sub>2</sub>, 2C), 46.3 (CH, 1C), 46.1 (CH, 1C), 42.1 (CH<sub>2</sub>, 2C), 30.8 (CH<sub>2</sub>, 2C), 27.9 (CH<sub>3</sub>, 1C), 27.8 (CH<sub>3</sub>, 1C), 22.2 (CH<sub>2</sub>, 2C), 21.3 (CH<sub>2</sub>, 1C), 21.1 (CH<sub>2</sub>, 2C), 13.3 (CH<sub>3</sub>, 2C).

EI-MS (70 eV): *m/z* (%) 152 (5), 139 (9), 121 (25), 105 (24), 96 (42), 81 (82), 79 (79), 77 (38), 67 (98), 55 (100), 53 (55), 43 (88), 41 (86), 39 (82).

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -2.20 (c 1.5 in CHCl<sub>3</sub>).

#### 5.4.7 Darstellung von (2*RS*,6*S*)-3,7-Dimethyl-8-oxooct-1-en-3-ylacetat (149b)

Der Aldehyd **2*RS*,6*R*-149b** (173 mg, 0.82 mmol) wurde durch Verwendung von Aldehyd **R-128b** mit derselben Methode wie in Kapitel 5.4.6 in einer Ausbeute von 75% isoliert.<sup>[70]</sup>

R<sub>f</sub>: 0.40 (*n*-Pentan/Diethylether, 1:1).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 9.61 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 5.95 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 5.92 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 5.20 (d, *J* = 17.7 Hz, 2H), 5.06 (dd, *J* = 10.8, 1.2 Hz, 2H), 2.37-2.30 (m, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.89-1.67 (m, 8H), 1.51 (s, 6H), 1.36-1.30 (m, 6H), 1.09 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 205.0 (CH, 2C), 170.0 (C<sub>q</sub>, 2C), 141.6 (CH, 2C), 113.3 (CH<sub>2</sub>, 2C), 82.7 (C<sub>q</sub>, 2C), 46.2 (CH, 2C), 30.5 (CH<sub>2</sub>, 2C), 23.6 (CH<sub>3</sub>, 2C), 22.2 (CH<sub>3</sub>, 2C), 21.0 (CH<sub>2</sub>, 2C), 13.3 (CH<sub>3</sub>, 2C).

EI-MS (70 eV):  $m/z$  (%) 152 (10), 137 (4), 121 (8), 109 (19), 94 (45), 81 (38), 79 (100), 67 (56), 55 (28), 43 (34), 41 (47), 39 (29).

$[\alpha]_D^{25} = -4.20$  (c 1.0 in  $\text{CHCl}_3$ ).

#### 5.4.8 Darstellung von (2*RS*,6*R*)-2,6-Dimethyl-7-octen-1,6-diol (127)

Der Aldehyd 2*RS*,6*R*-**149a** (32.6 mg, 0.19 mmol, 1 Äq) wurde in THF (1.8 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Natriumborhydrid (6.6 mg, 0.18 mmol, 0.9 Äq) wurde zugegeben und es wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde 1 M HCl (5 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit Diethylether (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter verminderten Druck, wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (*n*-Pentan/ EtOAc, 1:1) gereinigt. Das Diol 2*RS*,6*R*-**127** (24.3 g, 0.14 mmol) wurde in einer Ausbeute von 72% erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.41 (*n*-Pentan/EtOAc, 1:1).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.91 (qd,  $J = 10.8, 1.1$  Hz, 2H), 5.20 (dd,  $J = 17.3, 1.2$  Hz, 2H), 5.04 (dd,  $J = 10.7, 1.2$  Hz, 2H), 3.50 (dd,  $J = 10.5, 6.0$  Hz, 2H), 3.42 (dd,  $J = 10.5, 6.3$  Hz, 2H), 2.04 (s, 2H), 1.65-1.59 (m, 4H), 1.55-1.47 (m, 4H), 1.45-1.36 (m, 4H), 1.28 (s, 6H), 1.18-1.08 (m, 2H), 0.92 (d,  $J = 6.5$  Hz, 6H).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 145.2 (CH, 1C), 145.1 (CH, 1C), 111.6 (CH<sub>2</sub>, 2C), 73.3 (C<sub>q</sub>, 2C), 68.2 (CH<sub>2</sub>, 2C), 42.5 (CH<sub>2</sub>, 2C), 35.7 (CH, 2C), 33.5 (CH<sub>2</sub>, 1C), 27.8 (CH<sub>3</sub>, 2C), 21.2 (CH<sub>2</sub>, 1C), 21.0 (CH<sub>2</sub>, 1C), 16.6 (CH<sub>3</sub>, 1C), 16.5 (CH<sub>3</sub>, 1C).

EI-MS (70 eV):  $m/z$  (%) 152 (22), 137 (17), 121 (18), 105 (33), 95 (26), 93 (35), 91 (65), 81 (62), 79 (59), 77 (46), 71 (100), 67 (53), 55 (67), 44 (69), 41 (75), 39 (55).

$[\alpha]_D^{25} = -6.30$  (c 1.0 in  $\text{CHCl}_3$ ).

#### 5.4.9 Darstellung von (3*R*,7*S*)-8-Hydroxy-3,7-dimethyloct-1-en-3-ylacetat (150)

Der Alkohol 2*RS*,6*R*-**150** (73.3 mg, 0.34 mmol) wurde in einer Ausbeute von 44% unter Verwendung von Aldehyd 2*RS*,6*R*-**149b** mit derselben Methode wie in 5.4.8 isoliert.

R<sub>f</sub>: 0.34 (*n*-Pentan/EtOAc, 1:1).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.97 (d,  $J = 11.4$  Hz, 2H), 5.93 (d,  $J = 11.4$  Hz, 2H), 5.14 (dd,  $J = 17.5, 0.9$  Hz, 2H), 5.10 (dd,  $J = 11.0, 0.9$  Hz, 2H), 3.49 (dd,  $J = 10.5, 5.9$  Hz, 2H), 3.41 (dd,  $J = 10.5, 6.5$  Hz, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.80-1.68 (m, 4H), 1.66-1.58 (m, 2H), 1.52 (s, 6H), 1.43-1.21 (m, 6H), 0.91 (d,  $J = 6.7$ , 6H).



$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 170.0 (CH, 2C), 141.9 (CH, 2C), 113.1 ( $\text{CH}_2$ , 2C), 82.7 ( $\text{C}_q$ , 2C), 68.2 ( $\text{CH}_2$ , 2C), 40.0 ( $\text{CH}_2$ , 2C), 35.6 (CH, 2C), 33.2 ( $\text{CH}_2$ , 2C), 23.6 ( $\text{CH}_3$ , 2C), 22.2 ( $\text{CH}_2$ , 2C), 20.9 ( $\text{CH}_3$ , 2C), 16.5 ( $\text{CH}_3$ , 2C).

EI-MS (70 eV):  $m/z$  (%) 154 (3), 139 (5), 126 (10), 121 (18), 107 (22), 96 (41), 93 (45), 91 (23), 84 (30), 81 (66), 79 (100), 71 (29), 68 (82), 55 (47), 41 (62).

$[\alpha]_D^{25} = -4.70$  (c 1.0 in  $\text{CHCl}_3$ ).

#### 5.4.10 Darstellung von Diethyl 2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat (Hantzsch Ester, **132**)

Ethylacetoacetat (4.00 g, 30.80 mmol, 4 Äq), Paraformaldehyd (230 mg, 7.70 mmol, 1 Äq) und Ammoniumacetat (1.19 g, 15.4 mmol, 2 Äq) wurden in entgastem Wasser (20 mL) vorgelegt. Die Lösung wurde zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt, wobei eine Gelbfärbung zu beobachten war. Anschließend wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und der Rückstand abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen am Hochvakuum wurde der Ester **132** (1.71 g, 6.8 mmol) als gelber Feststoff in einer Ausbeute von 88% erhalten.<sup>[70]</sup>

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.21 (br. s, 1H), 4.14 (q,  $J = 14.2$ , 7.1 Hz, 4H), 3.23 (m, 2H), 2.15-2.16 (m, 6H), 1.25 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 168.1 ( $\text{C}_q$ , 2C), 144.8 ( $\text{C}_q$ , 2C), 99.5 ( $\text{C}_q$ , 2C), 59.6 ( $\text{CH}_2$ , 2C), 24.8 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 19.2 ( $\text{CH}_3$ , 2C), 14.5 ( $\text{CH}_3$ , 2C).

EI-MS (70 eV):  $m/z$  (%) 253  $[\text{M}]^+$  (15), 224 (100), 208 (41), 196 (76), 180 (19), 152 (18), 136 (7), 106 (14), 77 (5), 67 (7), 42 (8).

#### 5.4.11 Darstellung von L-*tert*-Butylvalinium-trifluoracetat (**148**)

*tert*-Butyloxycarbonyl-L-Valin Chlorid (**S-147**, 0.60 g, 2.9 mmol, 1 Äq) wurde in 10%-iger KOH gelöst (5 mL). Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3x 10 mL) extrahiert und anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Öl in Toluol (23.7 mL) aufgenommen und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde sehr langsam, über einen Zeitraum von drei Stunden, Trifluoressigsäure (0.21 mL, 2.9 mmol, 1 Äq) zugetropft. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt und mit Toluol gewaschen (5 mL) und am Hochvakuum getrocknet. Der Katalysator **S-148** (252.0 mg, 0.88 mmol) wurde in einer Ausbeute von 30% erhalten.<sup>[78]</sup>

$[\alpha]_D^{25} = -15.421$  (c 1.9 in  $\text{CHCl}_3$ ).

$^{19}\text{F}$ -NMR (285 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = -76.1 (s, 1F).

#### 5.4.12 Darstellung von (S)-tert-Butyl-((3,7-dimethylocta-1,6-dien-3-yl)oxy)dime-thylsilan (167)

Zu einer Lösung aus (S)-Linalool (S-**127**, 2.43 g, 15.76 mmol, 1 Äq) in DCM (24.3 mL) bei 0 °C wurde 2,6-Lutidin (2.8 mL, 23.64 mmol, 1.5 Äq) und *tert*-Butyltrimethylsilyltriflat (4.3 mL, 18.92 mmol, 1.2 Äq) nacheinander zugegeben und für 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Zur Beendigung der Reaktion wurde Wasser (10 mL) hinzugegeben und die wässrige Phase wurde mit DCM (3x 10mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (10 mL) und wässriger, gesättigter NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde säulen-chromatographisch (*n*-Pentan/Diethylether, 100:1) an Kieselgel gereinigt. Der Silylether 6S-**167** (3.90 g, 14.54 mmol) wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 90% erhalten.<sup>[87]</sup>

R<sub>f</sub>: 0.8 (*n*-Pentan/Diethylether, 100:1).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.85 (dd, *J* = 17.3, 10.7 Hz, 1H), 5.14 (dd, *J* = 17.3, 1.6 Hz, 1H), 5.11-5.06 (m, 1H), 4.98 (dd, *J* = 10.7, 1.7 Hz, 1H), 2.08-1.91 (m, 2H), 1.67 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.59 (br s., 3H), 1.50-1.45 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 145.7 (CH, 1C), 131.1 (C<sub>q</sub>, 1C), 124.8 (CH, 1C), 111.6 (CH<sub>2</sub>; 1C), 75.5 (C<sub>q</sub>, 1C), 43.8 (CH<sub>2</sub>, 1C), 27.4 (CH<sub>3</sub>, 1C), 26.0 (CH<sub>3</sub>, 1C), 25.7 (CH<sub>3</sub>, 1C), 22.8 (CH<sub>2</sub>, 1C), 18.4 (C<sub>q</sub>, 1C), 17.6 (CH<sub>3</sub>, 1C), -2.0 (CH<sub>3</sub>, 2C).

EI-MS (70 eV): *m/z* (%) 253 [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (2), 212 (4), 211 (23), 193 (4), 186 (4), 185 (26), 136 (4), 135 (10), 129 (3), 121 (4), 115 (5), 113 (4), 93 (16), 80 (5), 77 (6), 76 (8), 75 (100), 74 (3), 73 (27), 69 (12), 67 (4), 59 (3), 57 (3), 55 (3), 47 (3), 45 (3), 41 (12).

IR (GC-IR):  $\tilde{\nu}$  = 3092 (m), 3063 (m), 2953 (s), 2734 (w), 1475 (s), 1253 (s), 1175 (s), 1119 (s), 1043 (s), 919 (s), 765 (s).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25.0} = +7.9$  (c 1.7 in CHCl<sub>3</sub>).

#### 5.4.13 Darstellung von *tert*-Butyl(((3S)-5-(3,3-dimethyloxiran-2-yl)-3-methylpent-1-en-3-yl)oxy)dimethylsilan (168)

Silylether 6S-**167** (3.80 g, 14.17 mmol, 1 Äq) wurde in DCM (114 mL) vorgelegt und auf -10 °C gekühlt. *m*CPBA (technische Qualität 70-75%, 3.59 g, 15.58 mmol, 1.1 Äq) wurde portionsweise zugegeben und über Nacht rühren gelassen. Die Lösung wurde mit DCM (50 mL) verdünnt und die organische Phase wurde mit einer wässrigen Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>- (3x 50 mL) und NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (1x 50 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (*n*-Pentan/Diethylether, 40:1) an Kieselgel gereinigt und ergab das Epoxid 6S-**168**

(3.69 g, 12.95 mmol) in einer Ausbeute von 90% als farbloses Öl. Beide Diastereomere des Epoxids **6S-168** wurden erhalten, die per GC/MS nicht unterschieden werden konnten, jedoch im  $^{13}\text{C}$ -NMR einen doppelten Signalsatz ergaben.<sup>[64]</sup>

R<sub>f</sub>: 0.27 (*n*-Pentan/Diethylether, 40:1).

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.83 (dd,  $J$  = 17.3, 10.7 Hz, 2H), 5.15 (ddd,  $J$  = 17.3, 3.0, 1.6 Hz, 2H), 5.00 (d,  $J$  = 10.7, 1.5, 2H), 2.70-2.67 (m, 2H), 1.71-1.1.47 (m, 8H), 1.31 (dd,  $J$  = 7.9, 1.1 Hz, 12H), 1.25 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 6H), 0.88 (s, 18H), 0.08 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 6H), 0.07 (s, 6H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 145.4 (CH, 1C), 145.2 (CH, 1C), 112.1 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 112.0 (CH, 1C), 75.2 ( $\text{C}_q$ , 1C), 75.2 ( $\text{C}_q$ , 1C), 64.6 (CH, 1C), 64.6 (CH, 1C), 58.4 ( $\text{C}_q$ , 1C), 58.3 ( $\text{C}_q$ , 1C), 40.3 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 40.1 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 27.5 ( $\text{CH}_3$ , 1C), 27.4 ( $\text{CH}_3$ , 1C), 25.9 ( $\text{CH}_3$ , 1C), 24.9 ( $\text{CH}_3$ , 1C), 23.7 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 23.6 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 18.7 ( $\text{CH}_3$ , 1C), 18.6 ( $\text{CH}_3$ , 1C), 18.3 ( $\text{C}_q$ , 1C), -2.0 ( $\text{CH}_3$ , 1C), -2.1 ( $\text{CH}_3$ , 1C), -2.1 ( $\text{CH}_3$ , 2C).

EI-MS (70 eV):  $m/z$  (%) 269 [ $\text{M}-\text{CH}_3$ ]<sup>+</sup> (2), 227 (6), 186 (9), 185 (57), 159 (7), 155 (5), 147 (7), 135 (7), 129 (17), 119 (12), 115 (10), 107 (10), 101 (6), 93 (16), 81 (20), 79 (14), 77 (9), 76 (7), 75 (100), 73 (43), 59 (12), 43 (11), 41 (12), 39 (4).

IR (GC-IR):  $\tilde{\nu}$  = 3095 (w), 2961 (s), 2928 (s), 2894 (m), 2859 (s), 1474 (m), 1375 (m), 1253 (s), 1180 (m), 1050 (s), 838.1 (s), 771 (s).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25.0} = +7.2$  (c 1.6 in  $\text{CHCl}_3$ ).

#### 5.4.14 Darstellung von (S)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-methylhex-5-enal (169)

Epoxid **6S-168** (1.83 g, 6.45 mmol, 1 Äq) wurde in Diethylether (22.4 mL) vorgelegt und  $\text{H}_5\text{IO}_6$  (1.76 g, 7.73 mmol, 1.2 Äq) wurde portionsweise zugegeben. Das Gemisch rührte bei Raumtemperatur für drei Stunden und eine wässrige  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (20 mL) wurde hinzugegeben. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3x 15 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (*n*-Pentan/Diethylether, 10:1) an Kieselgel aufgereinigt und ergab den Aldehyd **6S-169** (1.37 g, 5.65 mmol, 81%) als farbloses Öl.<sup>[64]</sup>

R<sub>f</sub>: 0.5 (*n*-Pentan/Diethylether, 10:1).

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.77 (t,  $J$  = 1.6 Hz, 1), 5.79 (dd,  $J$  = 17.2, 10.7 Hz, 1H), 5.18 (dd,  $J$  = 17.3, 1.5 Hz, 1H), 5.04 (d,  $J$  = 10.7, 1.4, 1H), 2.56-2.44 (m, 2H), 1.86-1.80 (m, 2H), 1.34 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 202.9 (CH, 1C), 144.7 (CH, 1C), 112.7 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 74.9 ( $\text{C}_q$ , 1C), 39.2 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 35.6 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 27.7 ( $\text{CH}_3$ , 1C), 25.9 ( $\text{CH}_3$ , 1C), 18.3 ( $\text{C}_q$ , 1C), -2.1 ( $\text{CH}_3$ , 1C), -2.1 ( $\text{CH}_3$ , 1C).

EI-MS (70 eV):  $m/z$  (%) 227 [ $\text{M}-\text{CH}_3$ ] $^+$  (3), 187 (4), 186 (12), 185 (79), 143 (8), 141 (6), 129 (11), 127 (4), 115 (9), 113 (8), 105 (10), 101 (4), 99 (3), 93 (28), 91 (11), 85 (4), 77 (12), 76 (7), 75 (100), 74 (5), 73 (43), 67 (3), 61 (4), 59 (8), 57 (5), 55 (5), 47 (6), 45 (7), 43 (4), 41 (9), 39 (3).

IR (GC-IR):  $\tilde{\nu}$  = 3097 (w), 3012 (w), 2955 (s), 2932 (s), 2900 (s), 2851 (s), 2727 (m), 1729 (s), 1474 (m), 1463 (m), 1251 (m), 1184 (m), 1129 (m), 1049 (s), 981 (m), 917 (m), 838 (s), 779 (s).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25.0} = +3.1$  (c 1.5 in  $\text{CHCl}_3$ ).

#### 5.4.15 Darstellung von (S)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-methylhex-5-en-1-ol (170)

Aldehyd 6S-**169** (1.37, 5.65 mmol, 1 Äq) wurde in MeOH (50 mL) vorgelegt und die Mischung auf 0 °C gekühlt.  $\text{NaBH}_4$  (0.43 g, 11.3 mmol, 2 Äq) wurde portionsweise hinzugegeben und über Nacht rühren gelassen. 3 N HCl (10 mL) wurde hinzugegeben und die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (*n*-Pentan/Diethylether, 1:1) an Kieselgel gereinigt und Alkohol 6S-**170** (1.05 g, 4.30 mmol, 71%) wurde als farbloses Öl isoliert.

R<sub>f</sub>: 0.5 (*n*-Pentan/Diethylether, 1:1).

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.85 (dd,  $J$  = 17.4, 10.7 Hz, 1H), 5.15 (dd,  $J$  = 17.4, 1.5 Hz, 1H), 5.00 (dd,  $J$  = 10.7, 1.5 Hz, 1H), 3.63-3.61 (m, 2H), 1.66-1.59 (m, 2H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 145.5 (CH, 1C), 111.9 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 75.4 ( $\text{C}_q$ , 1C), 63.4 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 40.0 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 27.5 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 27.4 ( $\text{CH}_3$ , 1C), 26.0 ( $\text{CH}_3$ , 1C), 18.3 ( $\text{C}_q$ , 1C), -2.0 ( $\text{CH}_3$ , 1C), -2.1 ( $\text{CH}_3$ , 1C).

EI-MS (70 eV):  $m/z$  (%) 230 (2), 188 (21), 187 (10), 186 (61), 147 (12), 146 (95), 128 (6), 120 (12), 116 (6), 114 (13), 98 (8), 96 (33), 86 (7), 78 (9), 77 (8), 76 (100), 75 (6), 74 (50), 68 (17), 61 (3), 60 (7), 56 (9), 48 (6), 42 (11), 40 (4).

IR (GC-IR):  $\tilde{\nu}$  = 3274 (m), 2957 (s), 2929 (s), 2857 (m), 1472 (w), 1253 (m), 1066 (m), 1047 (m), 918.6 (m), 836 (m), 773 (m).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25.0} = +3.8$  (c 1.9 in  $\text{CHCl}_3$ ).

#### 5.4.16 Darstellung von (S)-tert-Butyl((6-iodo-3-methylhex-1-en-3-yl)oxy)dime-thylsilan (166)

Triphenylphosphin (0.71 g, 2.70 mmol, 1.1 Äq) wurde in DCM (8 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Imidazol (0.50 g, 7.36 mmol, 3 Äq) und Iod (0.69 g, 2.70 mmol, 1.1 Äq) wurden nacheinander hinzugegeben. Alkohol 6S-**170** (0.60 g, 2.45 mmol, 1 Äq) in DCM (6 mL) wurde langsam zu der Lösung hinzugegeben. Die Reaktionsmischung rührte über Nacht bei Raumtemperatur und wurde durch die Zugabe einer wässrigen  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (8 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit DCM (3x 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen. Es wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (*n*-Pentan/Diethylether, 400:1) des Rohproduktes an Kieselgel ergab das Iodid 6S-**166** (0.72 g, 2.04 mmol, 82%) als blass gelbes Öl.<sup>[88]</sup>

R<sub>f</sub>: 0.76 (*n*-Pentan/Diethylether, 400:1).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.81 (dd,  $J$  = 17.3, 10.7 Hz, 1H), 5.15 (dd,  $J$  = 17.3, 1.6 Hz, 1H), 5.00 (d,  $J$  = 10.7, 1.5, 1H), 3.17 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 1.94-1.78 (m, 2H), 1.59-1.54 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 145.2 (CH, 1C), 112.1 (CH<sub>2</sub>, 1C), 75.1 (C<sub>q</sub>, 1C), 44.6 (CH<sub>2</sub>, 1C), 28.3 (CH<sub>2</sub>, 1C), 27.7 (CH<sub>3</sub>, 1C), 25.9 (CH<sub>3</sub>, 1C), 18.3 (C<sub>q</sub>, 1C), 7.9 (CH<sub>2</sub>, 1C), -2.0 (CH<sub>3</sub>, 1C), -2.1 (CH<sub>3</sub>, 1C).

EI-HRMS: 339.06469 (berechn.: 339.06311)  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ .

IR (GC-IR):  $\tilde{\nu}$  = 2957 (s), 2929 (s), 2895 (m), 2851 (s), 1473 (m), 1359 (m), 1252 (s), 1044 (s), 1004 (m), 921 (m), 836 (s), 774 (s).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25.0} = +6.3$  (c 1.7 in  $\text{CHCl}_3$ ).

#### 5.4.17 Darstellung von N-((1S,2S)-1-Hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-N-methylpropionamid (165)

(S,S)-Pseudoephedrin (**163**, 0.602 g, 3.63 mmol, 1 Äq) wurde in DCM (7.2 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Triethylamin (0.61 mL, 4.36 mmol, 1.2 Äq) und Propionylchlorid (0.33 mL, 3.81 mmol, 1.05 Äq) wurden nacheinander zugegeben. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für eine Stunde rühren gelassen. Wasser (5 mL) wurde hinzugegeben und die

Lösung wurde mit DCM (10 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde abgetrennt und mit einer wässrigen NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (2x 10 mL), 1 N HCl (1x 10 mL) und einer gesättigten NaCl-Lösung (1x 10 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und das Produkt **1S,2S-165** wurde als weißer kristalliner Feststoff (0.70 g, 3.16 mmol, 87%) erhalten und ohne weitere Aufreinigung verwendet. Das Enantiomer **1R,2R-165** wurde mit derselben Methode in einer Ausbeute von 93% isoliert.<sup>[84]</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (3:1 Rotameren Verhältnis, Sternchen kennzeichnen das Unterschuss-Rotamer, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.36-7.26 (m, 5H), 4.60-4.55 (m, 1H), 4.47-4.43 (m, 1H), 4.36 (br s, 1H), 4.04-3.96\* (m, 0.4H), 2.92\* (s, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.56-2.37\* (m, 1H), 2.35-2.25 (m, 2H), 1.18-1.16\* (m, 1H), 1.12 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H), 1.10 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 0.97\* (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (3:1 Rotameren Verhältnis, Sternchen kennzeichnen das Unterschuss-Rotamer, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 176.2 (C<sub>q</sub>, 1C), 175.0\* (C<sub>q</sub>, 1C), 142.4 (C<sub>q</sub>, 1C), 141.2\* (C<sub>q</sub>, 1C), 128.7 (CH, 1C), 128.3 (CH, 1C), 127.6 (CH, 1C), 126.9 (CH, 1C), 126.4 (CH, 1C), 76.6 (CH, 1C), 75.5\* (CH, 1C), 58.6\* (CH, 1C), 58.2 (CH, 1C), 32.7 (CH<sub>3</sub>, 1C), 27.6 (CH<sub>2</sub>, 1C), 26.8\* (CH<sub>2</sub>, 1C), 26.7 (CH<sub>2</sub>, 1C), 15.2\* (CH<sub>3</sub>, 1C), 14.4 (CH<sub>3</sub>, 1C), 9.6\* (CH<sub>3</sub>, 1C), 9.1 (CH<sub>3</sub>, 1C).

EI-MS (70 eV):  $m/z$  (%) 136 [M-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (9), 121 (33), 107 (9), 105 (10), 94 (13), 93 (100), 92 (19), 91 (18), 81 (11), 80 (36), 79 (18), 77 (11), 71 (17), 69 (27), 68 (11), 67 (18), 55 (18), 53 (11), 43 (55), 41 (42), 39 (16), 71 (82), 69 (15), 68 (30), 67 (68), 65 (5), 57 (13), 55 (41), 53 (18), 43 (100), 42 (9), 41 (42), 39 (24).

IR (GC-IR):  $\tilde{\nu}$  = 3362 (s), 3085 (w), 3032 (w), 2988 (m), 2941 (m), 2872 (m), 1619 (s), 1489 (m), 1298 (m), 1049 (s).

**1S,2S-165**:  $[\alpha]_D^{25.0} = +99.1$  (1.7 in CHCl<sub>3</sub>)

**1R,2R-165**:  $[\alpha]_D^{25.0} = -119.0$  (c 1.8 in CHCl<sub>3</sub>).

#### 5.4.18 Darstellung von (2S,6S)-6-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-*N*-((1S,2S)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-*N*,2,6-trimethyl-7-octenamid (**164**)

Lithiumchlorid (0.50 g, 11.7 mmol, 12.7 Äq) wurde in THF (2.7 mL) vorgelegt und Diisopropylamin (0.6 mL, 3.96 mmol, 4.3 Äq) wurde hinzuge tropft. Die Lösung wurde auf – 78 °C gekühlt und *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 2.3 mL, 4 Äq) wurde hinzugegeben. Die Lösung wurde für fünf Minuten auf 0 °C erwärmt und wieder auf – 78 °C gekühlt. Eine 0 °C gekühlte Lösung, aus Amid **1S,2S-165** (0.41, 1.84 mmol, 2 Äq) in THF (3.6 mL), wurde tropfenweise über einen Zeitraum von 10 Minuten hinzugegeben. Die Lösung rührte für eine Stunde bei – 78 °C, 15 Minuten bei 0 °C, fünf Minuten bei RT und wurde im Anschluss auf – 10 °C gekühlt. Iodid **6S-166** (0.23 g, 0.92 mmol, 1 Äq) wurde in THF (0.7 mL) vorgelegt und über einen Zeitraum von

15 Minuten zu der Lösung hinzugegeben und für 18 Stunden bei 0 °C gerührt. Es wurde eine gesättigte NH<sub>4</sub>OAc-Lösung (3 mL) hinzugegeben und die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (*n*-Pentan/EtOAc, 2:1) an Kieselgel gereinigt und Amid 1'S,2S,2'S,6S-**164** (0.25 g, 0.55 mmol, 56%) wurde als blass gelbes Öl erhalten.<sup>[84]</sup>

R<sub>f</sub>: 0.5 (*n*-Pentan/ EtOAc, 2:1).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.36-7.24 (m, 5H), 5.82 (dd, *J* = 17.3, 10.7 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 17.3, 1.6 Hz, 1H), 4.97 (dd, *J* = 10.7, 1.6 Hz, 1H), 4.61-4.57 (m, 1H), 4.47 (br. s, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.62-2.60 (m, 1H), 1.56-1.48 (m, 2H), 1.46-1.36 (m, 3H), 1.29-1.24 (m, 4H), 1.08 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 179.3 (C<sub>q</sub>, 1C), 145.7 (CH, 1C), 142.6 (C<sub>q</sub>, 1C), 128.7 (CH, 1C), 128.3 (CH, 1C), 127.6 (CH, 1C), 126.9 (CH, 1C), 126.4 (CH, 1C), 111.6 (CH<sub>2</sub>, 1C), 76.6 (CH, 1C), 75.5 (C<sub>q</sub>, 1C), 58.0 (CH, 1C), 43.8 (CH<sub>2</sub>, 1C), 36.7 (CH, 1C), 34.4 (CH<sub>2</sub>, 1C), 32.6 (CH<sub>3</sub>, 1C), 27.4 (CH<sub>3</sub>, 1C), 25.9 (CH<sub>3</sub>, 1C), 21.9 (CH<sub>2</sub>, 1C), 18.3 (C<sub>q</sub>, 1C), 17.2 (CH<sub>3</sub>, 1C), 14.5 (CH<sub>3</sub>, 1C), -2.1 (CH<sub>3</sub>, 1C), -2.1 (CH<sub>3</sub>, 1C).

EI-MS (70 eV): *m/z* (%) 432 [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (2), 392 (3), 391 (9), 390 (31), 341 (5), 340 (18), 298 (9), 207 (7), 186 (5), 185 (29), 148 (18), 123 (7), 115 (6), 107 (6), 81 (20), 79 (8), 77 (6), 75 (41), 73 (30), 69 (5), 67 (5), 59 (6), 58 (100), 57 (6), 55 (7), 41 (5).

IR (GC-IR):  $\tilde{\nu}$  = 3370 (s), 3089 (w), 3064 (w), 3031 (w), 2961 (s), 2929 (s), 2857 (s), 1619 (s), 1475 (s), 1369 (m), 1121 (m), 1045 (s), 838 (s), 773 (s).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25.0} = +37.3$  (c 0.7 in CHCl<sub>3</sub>).

#### 5.4.19 Darstellung von (2*R*,6*S*)-6-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-*N*-((1*R*,2*R*)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-*N*,2,6-trimethyl-7-octenamid (**164**)

Das Diastereomer 1'*R*,2*R*,2'*R*,6*S*-**164** (0.49 g, 1.09 mmol, 42%) wurde wie in Kapitel 5.4.18 beschrieben unter der Verwendung von Amid 1*R*,2*R*-**165** hergestellt.

R<sub>f</sub>: 0.5 (*n*-Pentan/ EtOAc, 2:1).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.36-7.26 (m, 5H), 5.80 (dd, *J* = 17.3, 10.7 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 17.3, 1.7 Hz, 1H), 4.95 (dd, *J* = 10.7, 1.7 Hz, 1H), 4.60-4.57 (m, 1H), 4.47 (br. s, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.59 (sext, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.56-1.50 (m, 1H), 1.44-1.41 (m, 2H), 1.37-1.33 (m, 1H),

1.31-1.29 (m, 4H), 1.22-1.16 (m, 1H), 1.10-1.08 (m, 6H), 0.88 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 179.3 (C<sub>q</sub>, 1C), 145.6 (CH, 1C), 142.5 (C<sub>q</sub>, 1C), 128.7 (CH, 1C), 127.6 (CH, 1C), 126.9 (CH, 1C), 126.4 (CH, 1C), 111.6 (CH<sub>2</sub>, 1C), 76.6 (CH, 1C), 75.5 (C<sub>q</sub>, 1C), 58.5 (CH, 1C), 43.7 (CH<sub>2</sub>, 1C), 36.7 (CH<sub>3</sub>, 1C), 34.4 (CH<sub>2</sub>, 1C), 32.6 (CH<sub>3</sub>, 1C), 27.6 (CH<sub>3</sub>, 1C), 25.9 (CH<sub>3</sub>, 1C), 21.9 (CH<sub>2</sub>, 1C), 18.3 (C<sub>q</sub>, 1C), 17.2 (CH<sub>3</sub>, 1C), 14.5 (CH<sub>3</sub>, 1C), -2.1 (CH<sub>3</sub>, 2C).

EI-HRMS: 432.29316 (berechn.: 432.29339) [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>.

IR (GC-IR):  $\tilde{\nu}$  = 3370 (m), 2953 (s), 2939 (s), 2856 (m), 1621 (s), 1475 (m), 1251 (m), 1047 (s), 839 (s), 773 (1).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25.0}$  = -21.1 (c 2.5 in CHCl<sub>3</sub>).

#### 5.4.20 Darstellung von (2S,6S)-6-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2,6-dimethyl-7-octen-1-ol (**176**)

Diisopropylamin (0.32 mL, 2.27 mmol, 4.2 Äq) wurde in THF (2.3 mL) vorgelegt und auf – 78 °C gekühlt. *n*BuLi (1.6 M in Hexan, 1.3 mL, 3.9 Äq) wurde hinzugegeben und die Lösung wurde für 10 Minuten bei – 78 °C gerührt und anschließend auf 0 °C erwärmt. Amminboran (technische Qualität 90%, 66 mg, 2.16 mmol, 4 Äq) wurde in einer Portion zugegeben und die Suspension rührte für 15 Minuten bei 0 °C und RT. Es wurde erneut auf 0 °C gekühlt und Amid 1'S,2S,2'S,6S-**164** (0.24 g, 0.54 mmol, 1 Äq) in THF (1.4 mL) wurde über einen Zeitraum von drei Minuten tropfenweise hinzugegeben. Die Suspension rührte für zwei weitere Stunden bei RT und wurde dann auf 0 °C gekühlt. Überschüssiges Hydrid wurde mit 3 N HCl (5 mL) entfernt und es wurde für 30 Minuten gerührt. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3x 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit 3 N HCl (10 mL), 2 N NaOH (10 mL) und einer gesättigten NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen. Es wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (*n*-Pentan/Diethylether, 4:1) gereinigt und Alkohol 2S,6S-**176** (0.13 g, 0.44 mmol, 82%) als farbloses Öl isoliert.<sup>[84]</sup>

R<sub>f</sub>: 0.26 (*n*-Pentan/ Diethylether, 4:1).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.83 (dd, *J* = 17.3, 10.7 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 17.3, 1.6 Hz, 1H), 4.97 (dd, *J* = 10.7, 1.7 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* = 10.5, 5.7 Hz, 1H), 3.40 (dd, *J* = 10.5, 6.6 Hz, 1H), 1.65-1.57 (m, 1H), 1.49-1.42 (m, 3H), 1.40-1.32 (m, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.12-1.03 (m, 1H), 0.91 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H).



$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 145.8 (CH, 1C), 111.5 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 75.6 ( $\text{C}_q$ , 1C), 68.4 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 44.0 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 35.7 (CH, 1C), 33.5 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 27.4 ( $\text{CH}_3$ , 1C), 26.0 ( $\text{CH}_3$ , 1C), 21.2 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 18.3 ( $\text{C}_q$ , 1C), 16.6 ( $\text{CH}_3$ , 1C), 16.5 ( $\text{CH}_3$ , 1C), -2.1 ( $\text{CH}_3$ , 2C).

IR (GC-IR):  $\tilde{\nu}$  = 3280 (m), 2955 (s), 2930 (s), 2660 (7), 1478 (m), 1465 (m), 1249 (m), 1049 (s), 830 (s), 769 (s).

EI-MS (70 eV):  $m/z$  (%) 271 [ $\text{M}-\text{CH}_3$ ] $^+$  (4), 187 (5), 186 (16), 185 (100), 145 (15), 137 (12), 127 (5), 115 (7), 113 (7), 95 (35), 93 (5), 82 (6), 81 (82), 79 (6), 77 (6), 76 (6), 75 (84), 74 (6), 73 (56), 69 (48), 67 (11), 59 (6), 57 (7), 55 (13), 43 (6), 41 (12).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25.0} = +12.5$  (c 1.2 in  $\text{CHCl}_3$ ).

#### 5.4.21 Darstellung von (2*R*,6*S*)-6-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2,6-dimethyl-7-octen-1-ol (176)

2*R*,6*S*-**176** wurde wie in Kapitel 5.4.20 beschrieben aus dem Amid 1'*R*,2*R*,2'*R*,6*S*-**164** hergestellt und als farbloses Öl isoliert (0.27 g, 0.93 mmol, 82%).

R<sub>f</sub>: 0.26 (*n*-Pentan/ Diethylether, 4:1).

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.83 (dd,  $J$  = 17.3, 10.7 Hz, 1H), 5.13 (dd,  $J$  = 17.3, 1.7 Hz, 1H), 4.97 (dd,  $J$  = 10.7, 1.7 Hz, 1H), 3.52-3.38 (m, 3H), 1.65-1.56 (m, 1H), 1.46-1.42 (m, 3H), 1.40-1.32 (m, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.09-1.04 (m, 1H), 0.91 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 145.8 (CH, 1C), 111.5 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 75.6 ( $\text{C}_q$ , 1C), 68.4 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 44.0 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 35.7 (CH, 1C), 33.5 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 27.6 ( $\text{CH}_3$ , 1C), 27.5 ( $\text{CH}_3$ , 1C), 25.9 ( $\text{CH}_3$ , 1C), 21.3 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 18.3 ( $\text{C}_q$ , 1C), 16.5 ( $\text{CH}_3$ , 1C), -2.1 ( $\text{CH}_3$ , 12C).

EI-MS (70 eV):  $m/z$  (%) 271 [ $\text{M}-\text{CH}_3$ ] $^+$  (4), 187 (5), 186 (16), 185 (100), 145 (16), 137 (11), 127 (6), 115 (7), 113 (7), 95 (34), 93 (6), 82 (6), 81 (76), 79 (8), 77 (7), 76 (7), 75 (92), 74 (6), 73 (52), 69 (41), 68 (3), 67 (12), 59 (6), 57 (8), 55 (13), 41 (14).

IR (GC-IR):  $\tilde{\nu}$  = 3284 (m), 2955 (s), 2928 (s), 2660 (7), 1478 (m), 1460 (m), 1249 (m), 1049 (s), 834 (s), 769 (s).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25.0} = -2.0$  (c 1.7 in  $\text{CHCl}_3$ ).

#### 5.4.22 Darstellung von (2*S*,6*S*)-2,6-Dimethyl-7-octen-1,6-diol (127)

Zu einer Lösung aus dem geschützten Alkohol 2*S*,6*S*-**176** (15 mg, 0.05 mmol, 1 Äq) in THF (1.3 mL) wurde TBAF (1 M in THF, 1.0 mL, 0.10 mmol, 2 Äq) zugegeben und die Lösung für

21 Stunden bei 60 °C rühren gelassen. Nach dem Abkühlen wurde Wasser (1 mL) hinzugegeben und die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3x 4 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten NaCl-Lösung (4 mL) gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (*n*-Pentan/EtOAc, 2:1) an Kieselgel gereinigt. Der Alkohol 2*S*,6*S*-**127** (6.3 mg, 0.04 mmol, 70%) wurde als farbloses Öl isoliert.<sup>[90]</sup>

R<sub>f</sub>: 0.30 (*n*-Pentan/EtOAc, 4:1).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.92 (dd, *J* = 17.4, 10.7 Hz, 1H), 5.20 (dd, *J* = 17.3, 1.2 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J* = 10.7, 1.2 Hz, 1H), 3.52-3.41 (m, 2H), 1.75 (br. s, 1H), 1.67-1.59 (m, 1H), 1.56-1.48 (m, 2H), 1.43-1.35 (m, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.16-1.08 (m, 1H), 0.92 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).  
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 145.2 (CH, 1C), 111.6 (CH<sub>2</sub>, 1C), 73.3 (C<sub>q</sub>, 1C), 68.2 (CH<sub>2</sub>, 1C), 42.5 (CH<sub>2</sub>, 1C), 35.7 (CH, 1C), 33.5 (CH<sub>2</sub>, 1C), 27.7 (CH<sub>3</sub>, 1C), 21.2 (CH<sub>2</sub>, 1C), 16.6 (CH<sub>3</sub>, 1C).

EI-MS (70 eV): *m/z* (%) 157 [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (1), 139 (2), 121 (3), 111 (3), 109 (3), 97 (4), 96 (7), 83 (6), 81 (8), 79 (3), 71 (100), 69 (11), 56 (8), 55 (19), 43 (33), 41 (15), 39 (6).

*ee* (GC, β-DEX 225): 84%

IR (GC-IR):  $\tilde{\nu}$  = 3291 (s), 3093 (w), 2957 (s), 2929 (s), 2855 (s), 1647 (w), 1474 (m), 1247 (m), 1045 (s), 836 (s), 775 (s).

[α]<sub>D</sub><sup>25.0</sup> = +9.3 (c 0.3 in CHCl<sub>3</sub>).

#### 5.4.23 Darstellung von (2*R*,6*S*)-2,6-Dimethyl-7-octen-1,6-diol (**127**)

Zu einer Lösung aus dem geschützten Alkohol 2*R*,6*S*-**176** (0.125 g, 0.44 mmol, 1 Äq) in THF (5 mL) wurde TBAF (1 M in THF, 0.65 mL, 0.65 mmol, 1.5 Äq) zugegeben und für drei Tage bei RT rühren gelassen. Wasser (5 mL) wurde hinzugegeben und die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten NaCl-Lösung (4 mL) gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (*n*-Pentan/EtOAc, 2:1) an Kieselgel gereinigt. Der Alkohol 2*R*,6*S*-**127** (17 mg, 0.10 mmol, 23%) wurde als farbloses Öl isoliert.<sup>[51]</sup>

R<sub>f</sub>: 0.30 (*n*-Pentan/EtOAc, 4:1).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.91 (dd, *J* = 17.3, 10.8 Hz, 1H), 5.20 (dd, *J* = 17.4, 1.2 Hz, 1H), 5.20 (dd, *J* = 17.4, 1.2 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J* = 10.8, 1.2 Hz, 1H), 3.51-3.41 (m, 2H), 1.72

(br s., 1H), 1.65-1.59 (m, 1H), 1.54-1.48 (m, 2H), 1.43-1.36 (m, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.15-1.08 (m, 1H), 0.91 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 145.1$  (CH, 1C), 111.6 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 73.3 ( $\text{C}_q$ , 1C), 68.2 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 42.4 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 35.7 (CH, 1C), 33.4 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 27.8 ( $\text{CH}_3$ , 1C), 21.2 ( $\text{CH}_2$ , 1C), 16.6 ( $\text{CH}_3$ , 1C).

EI-HRMS: 157.12045 (berechn.: 157.12285)  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ .

ee (GC,  $\beta$ -DEX 225): 80%

IR (GC-IR):  $\tilde{\nu} = 3351$  (s), 3316 (s), 3088 (m), 3010 (m), 2935 (s), 2870 (s), 1643 (w), 1465 (m), 1370 (m), 1158 (m), 1041 (s), 996 (s), 919 (s), 737 (w).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25.0} = -2.5$  (c 0.8 in  $\text{CHCl}_3$ ).



## 6. Verzeichnisse

### 6.1 Literatur

- [1] P. Karlson, M. Lüscher, *Nature* **1959**, 183, 55.
- [2] E. O. Wilson, W. H. Bossert, *Recent Prog. Horm. Res.* **1963**, 19, 673.
- [3] W. H. Bossert, E. O. Wilson, *J. Theoret. Biol.* **1963**, 5, 443.
- [4] W. Francke, S. Schulz, *Comprehensive natural products chemistry*, Elsevier, Amsterdam, New York, **1999**.
- [5] A. Butenandt, *Naturwissenschaften* **1959**, 46, 461.
- [6] J. A. Byers, G. Birgersson, W. Francke, *Chemoecology* **2013**, 23, 251.
- [7] J. W. Wong, V. Verigin, A. C. Oehlschlager, J. H. Borden, H. D. Pierce, A. M. Pierce, L. Chong, *J. Chem. Ecol.* **1983**, 9, 451.
- [8] S. Yildizhan, J. van Loon, A. Sramkova, M. Ayasse, C. Arsene, C. ten Broeke, S. Schulz, *ChemBioChem* **2009**, 10, 1666.
- [9] W. S. Leal, *Naturwissenschaften* **1991**, 78, 521.
- [10] T. Kitahara, K. Koseki, K. Mori, *Agric. Biol. Chem.* **1983**, 47, 389.
- [11] D. Poth, K. C. Wollenberg, M. Vences, S. Schulz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 2187.
- [12] D. Poth, P. S. Peram, M. Vences, S. Schulz, *J. Nat. Prod.* **2013**, 76, 1548.
- [13] D. Vanderwel, B. Johnston, A.C. Oehlschlager, *Insect Biochem. Mol. Biol.* **1992**, 22, 875.
- [14] D. Vanderwel, H. D. Pierce, A. C. Oehlschlager, J. H. Borden, A. M. Pierce, *Insect Biochem.* **1990**, 20, 567.
- [15] S. Schulz, S. Hötling, *Nat. Prod. Rep.* **2015**, 32, 1042.
- [16] R. L. Doty, *The great pheromone myth*, Johns Hopkins University Press, Baltimore, **2010**.
- [17] I. Starnberger, D. Poth, P. S. Peram, S. Schulz, M. Vences, J. Knudsen, M. F. Barej, M.-O. Rödel, M. Walzl, W. Hödl, *Biol. J. Linn. Soc.* **2013**, 110, 828.
- [18] S. Kikuyama, F. Toyoda, Y. Ohmiya, K. Matsuda, S. Tanaka, H. Hayashi, *Science* **1995**, 267, 1643.

- [19] A. W. Perriman, M. A. Apponyi, M. A. Buntine, R. J. Jackway, M. W. Rutland, J. W. White, J. H. Bowie, *FEBS J.* **2008**, 275, 3362.
- [20] P. A. Wabnitz, J. H. Bowie, M. J. Tyler, J. C. Wallace, B. P. Smith, *Nature* **1999**, 401, 444.
- [21] B. Waldman, P. J. Bishop, *Behav. Ecol.* **2004**, 15, 88.
- [22] P. G. Byrne, J. S. Keogh, *Anim. Behav.* **2007**, 74, 1155.
- [23] P. S. Peram, *Dissertation*, TU Braunschweig, **2018**.
- [24] M. Menke, *Dissertation*, TU Braunschweig, **2020**.
- [25] M. Menke, K. Melnik, P. S. Peram, I. Starnberger, W. Hödl, M. Vences, S. Schulz, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2018, 2651.
- [26] P. S. Peram, M. Vences, S. Schulz, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 6967.
- [27] P. M. Dewick, *Medicinal natural products. A biosynthetic approach*, Wiley & Sons, Chichester, **2012**.
- [28] F. Glaw, M. Vences, *Amphibians and reptiles of Madagascar*, Vences & Glaw, Köln, **2007**.
- [29] S. Schulz, P. S. Peram, M. Menke, S. Hötling, R. Röpke, K. Melnik, D. Poth, F. Mann, S. Henrichsen, K. Dreyer, *J. Nat. Prod.* **2017**, 80, 2572.
- [30] R. Röpke, *Dissertation*, TU Braunschweig, **2019**.
- [31] C. Chen, T. R. Dugan, W. W. Brennessel, D. J. Weix, P. L. Holland, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 945.
- [32] M. Schroeter, P. Weyerstahl, *Synthetic Communications* **2004**, 34, 1535.
- [33] V. Perl, *Dissertation*, TU Braunschweig, **2018**.
- [34] K. Arai, S. Buonamici, B. Chan, L. Corson, A. Endo, B. Gerard, M.-H. Hao, C. Karr, K. Kira, L. Lee et al., *Org. Lett.* **2014**, 16, 5560.
- [35] D. F. Taber, P. W. DeMatteo, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 4235.
- [36] T. E. Speltz, S. W. Fanning, C. G. Mayne, C. Fowler, E. Tajkhorshid, G. L. Greene, T. W. Moore, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 4252.
- [37] F. Kleinbeck, G. J. Fettes, L. D. Fader, E. M. Carreira, *Chem. - Eur. J.* **2012**, 18, 3598.

- [38] E. M. Carreira, L. Kvaerno, *Classics in stereoselective synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.
- [39] A. Takle, P. Kocieński, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4503.
- [40] G. Berkhan, F. Hahn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 14240.
- [41] G. Tojo, M. Fernández, *Oxidation of alcohols to aldehydes and ketones. A guide to current common practice*, Springer, New York, NY, **2006**.
- [42] R. A. Green, K. E. Jolley, A. A. M. Al-Hadedi, D. Pletcher, D. C. Harrowven, O. de Frutos, C. Mateos, D. J. Klauber, J. A. Rincón, R. C. D. Brown, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2050.
- [43] N. R. Gade, J. Iqbal, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 6558.
- [44] H. C. Brown, K. S. Bhat, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 5919.
- [45] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 522.
- [46] S. H. Hong, D. P. Sanders, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17160.
- [47] D. Rost, M. Porta, S. Gessler, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5968.
- [48] N.-S. Li, J. A. Piccirilli, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 9633.
- [49] Y. Zou, J. G. Millar, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4224.
- [50] F. Glaw, J. Köhler, M. Vences, *J. Herpetol.* **2011**, *45*, 155.
- [51] D. Poth, *Dissertation*, TU Braunschweig, **2012**.
- [52] F. C. Engelhardt, M. J. Schmitt, R. E. Taylor, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2209.
- [53] K. Grela, *Olefin metathesis. Theory and practice*, John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, New Jersey, **2014**.
- [54] I. C. Stewart, C. J. Douglas, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 441.
- [55] E. Jecs, S. T. Diver, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3510.
- [56] J. Tauber, M. Rohr, T. Walter, G. Erkel, T. Opatz, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7813.
- [57] T. Schulze, *Dissertation*, TU Braunschweig, **2012**.
- [58] A. J. Catino, A. Sherlock, P. Shieh, J. S. Wzorek, D. A. Evans, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3330.
- [59] B. Chandra, D. Fu, S. G. Nelson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2591.

- [60] M. Chen, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 8691.
- [61] J. Ghostin, C. Bordereau, J. C. Braekman, *Nat. Prod. Res.* **2011**, 25, 560.
- [62] L.-G. Zhuo, Z.-K. Yao, Z.-X. Yu, *Org. Lett.* **2013**, 15, 4634.
- [63] E. Schöttner, M. Wiechoczek, P. G. Jones, T. Lindel, *Org. Lett.* **2010**, 12, 784.
- [64] K. Melnik, M. Menke, A. Rakotoarison, M. Vences, S. Schulz, *Org. Lett.* **2019**, 21, 2851.
- [65] G. K. Pierens, *J. Comput. Chem.* **2014**, 35, 1388.
- [66] E. Toomsalu, P. Burk, *J. Mol. Model.* **2015**, 21, 244.
- [67] M. F. Barej, A. Schmitz, R. Günther, S. P. Loader, K. Mahlow, M.-O. Rödel, *Front. Zool.* **2014**, 11, 8.
- [68] G. A. Boulenger, *Ann. Mag. Nat. Hist.* **1905**, 15, 281.
- [69] G. Socrates, *Infrared and Raman characteristic group frequencies. Tables and charts*, John Wiley & Sons LTD, Chichester [etc.], **2015**.
- [70] C. Grimm, *Dissertation*, TU Braunschweig, **2019**.
- [71] T. N. Wittman, K. A. Miller, B. H. King, *Environ. Entomol.* **2016**, 45, 1489.
- [72] J. Ruther, T. Wittman, C. Grimm, F. S. Feichtner, S. Fleischmann, J. Kiermaier, B. H. King, W. Kremer, H. R. Kalbitzer, S. Schulz, *Front. Ecol. Evol.* **2019**, 7, 8914.
- [73] J. W. Yang, M. T. Hechavarria Fonseca, N. Vignola, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 44, 108.
- [74] J. W. Yang, M. T. Hechavarria Fonseca, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6660.
- [75] S. G. Ouellet, J. B. Tuttle, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 32.
- [76] Y. K. Y. Yuasa, *J. Agric. Food Chem.* **2003**, 51, 4036.
- [77] J. E. Bello, P. Stamm, H. P. Leinaas, S. Schulz, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019, 2158.
- [78] N. J. A. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13368.
- [79] S. Mayer, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4193.
- [80] H. Takaya, T. Ohta, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, S. Inoue, I. Kasahara, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1596.



- [81] Q. Wang, X. Liu, X. Liu, B. Li, H. Nie, S. Zhang, W. Chen, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 978.
- [82] P. Stamm, *Masterarbeit*, TU Braunschweig, **2017**.
- [83] C. P. Decicco, P. Grover, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3534.
- [84] A. G. Myers, B. H. Yang, H. Che, L. McKinsty, D. J. Kopecky, J. L. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6496.
- [85] A. G. Myers, B. H. Yang, H. Chen, J. L. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9361.
- [86] Y. Sugawara, C. Hara, K. Tamura, T. Fujii, K.-i. Nakamura, T. Masujima, T. Aoki, *Anal. Chim. Acta* **1998**, 365, 293.
- [87] C. R. Reddy, S. Z. Mohammed, *ACS Omega* **2018**, 3, 15628.
- [88] S. M. Kumar, K. R. Prasad, *Chem. - Asian J.* **2014**, 9, 3431.
- [89] A. G. Myers, B. H. Yang, D. J. Kopecky, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3623.
- [90] M. Carda, J. Murga, F. Gonzalez, J. A. Marco, *Tetrahedron* **1995**, 51, 2755.
- [91] W. Francke, J. Bartels, E. Baader, S. Krohn, J. Tengo, S. Schulz, D. Schneider, *Pure Appl. Chem.* **1989**, 61, 539.
- [92] J. M. Oliveira, I. M. Araújo, Ó. M. Pereira, J. S. Maia, A. J. Amaral, M. Odete Maia, *Anal. Chim. Acta* **2004**, 513, 269.
- [93] H. Knapp, P. Winterhalter, *J. Essent. Oil Res.* **2000**, 12, 392.
- [94] S. Schulz, J. Gross, M. Hilker, *Tetrahedron* **1997**, 53, 9203.
- [95] S. A. Green, J. L. M. Matos, A. Yagi, R. A. Shenvi, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 12779.

## 6.2. Abkürzungen

Abb.	Abbildung
Ac	Acetat
Äq	Äquivalente
berechn.	berechnet
CM	Cross-Metathesis
$^1\text{H}, ^1\text{H}$ COSY	Homonuclear Correlation Spectroscopy
CoA	Coenzym A
d	days = Tage
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DIC	Diisopropylcarbodiimid
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMS	Dimethylsulfid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EDC•HCl	(1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid Hydrochlorid
ee	enantiomeric excess
EI	Elektronenstoßionisation
ESI	Elektrosprayionisation
Et	Ethyl
EtOAc	Ethylacetat
GC	Gaschromatographie
GC/MS	Gaschromatographie gekoppelt mit Massenspektrometrie
HMBC	Heteronuclear multiple-bond correlation spectroscopy
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
LDA	Lithiumdiisopropylamid
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
mM	Millimolar
NADH	Nikotinamidadenindinukleotid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
quant	quantitativ

RI	Retentionsindex
RT	Raumtemperatur
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
TBSCl	<i>tert</i> -Butyldimethylsilylchlorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
THF	Tetrahydrofuran

### 6.3 Tabellen

Tabelle 1. NMR-Daten der unbekannten Hauptverbindung <b>A</b> mit $^1\text{H}$ , $^1\text{H}$ COSY und HMBC Korrelationen, gemessen in $\text{C}_6\text{D}_6$ (600 MHz und 150 MHz für $^1\text{H}$ - und $^{13}\text{C}$ -NMR) .....	11
Tabelle 2. Mantellid Frösche, deren Femoraldrüsenextrakte Gephyromantolid B ( <b>30</b> ) enthalten. ....	14
Tabelle 3. NMR-Daten der Hauptverbindung <b>B</b> mit $^1\text{H}$ , $^1\text{H}$ COSY und HMBC Korrelationen, gemessen in $\text{C}_6\text{D}_6$ (600 MHz für $^1\text{H}$ - und 150 MHz für $^{13}\text{C}$ -NMR).....	17
Tabelle 4. Zusammenfassung, der untersuchten Mantellid Frösche, deren Femoraldrüsenextrakte die unbekannte Verbindung <b>C</b> enthalten. ....	33
Tabelle 5. NMR Vorhersage für die natürliche Konfiguration von Gephyromantolid C ( <b>74</b> ) in $\text{C}_6\text{D}_6$ mit einer DFT-Methode. <sup>[65,66]</sup> .....	47
Tabelle 6. Femoraldrüsenextrakt von <i>Gephyromantis klemmeri</i> .....	47
Tabelle 7. Femoraldrüsenextrakt von <i>Gephyromantis leucomaculatus</i> .....	48
Tabelle 8. Femoraldrüsenextrakt von <i>Gephyromantis sp. aff. rivicola</i> .....	49
Tabelle 9. Femoraldrüsenextrakt von <i>Gephyromantis granulatus</i> .....	50
Tabelle 10. Femoraldrüsenextrakt von <i>Mantidactylus mocquardi</i> .....	53
Tabelle 11. Femoraldrüsenextrakt von <i>Mantidactylus femoralis</i> .....	53
Tabelle 12. Femoraldrüsenextrakt von <i>Mantidactylus sp. aff. femoralis</i> „Simpona“ .....	55
Tabelle 13. Femoraldrüsenextrakt von <i>Mantidactylus sp. aff. femoralis</i> .....	55
Tabelle 14. Femoraldrüsenextrakt von <i>Guibemantis sp. aff. bicalcaratus</i> „variabilis“ .....	56
Tabelle 15. Femoraldrüsenextrakt von <i>Mantidactylus multiplicatus</i> .....	57
Tabelle 16. Femoraldrüsenextrakt von <i>Mantidactylus sp. aff. betsileanus</i> .....	58
Tabelle 17. Femoraldrüsenextrakt von <i>Mantidactylus charlotteae</i> .....	58
Tabelle 18. Femoraldrüsenextrakt von <i>Guibemantis liber</i> .....	58
Tabelle 19. Femoraldrüsenextrakt von <i>Gephyromantis corvus</i> .....	58
Tabelle 20. Femoraldrüsenextrakt von <i>Guibemantis flavobrunneus</i> .....	58
Tabelle 21. Femoraldrüsenextrakt von <i>Gephyromantis tandroka</i> .....	59
Tabelle 22. Femoraldrüsenextrakt von <i>Gephyromantis schilfi</i> .....	59
Tabelle 23. Untersuchte Femoraldrüseninhalte von <i>Odontobatrachus arndti</i> .....	65
Tabelle 24. Untersuchte Femoraldrüseninhalte von <i>Odontobatrachus ziami</i> .....	65
Tabelle 25. Untersuchte Femoraldrüseninhalte von <i>Odontobatrachus fouta</i> .....	65
Tabelle 26. Untersuchte Femoraldrüseninhalte von <i>Odontobatrachus natator</i> .....	66
Tabelle 27. Untersuchte Femoraldrüseninhalte von <i>Odontobatrachus smithi</i> .....	66
Tabelle 28. NMR Daten der unbekannten Hauptverbindung <b>E</b> mit $^1\text{H}$ , $^1\text{H}$ COSY und HMBC Korrelationen, gemessen in $\text{C}_6\text{D}_6$ (700 MHz). Die $^{13}\text{C}$ -Verschiebungen wurden durch die HMBC und HSQC Korrelationen ermittelt. ....	67

## 6.4. Abbildungen

Abb. 1. Das Sexualpheromon Bombykol ( <b>1</b> ) aus dem weiblichen Seidenspinner <i>Bombyx mori</i> . .....	1
Abb. 2. Strukturen unterschiedlicher Pheromone von verschiedenen Insekten; <b>2</b> : (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )-Grandisol; <b>3</b> : (4 <i>S</i> )- <i>cis</i> -Verbenol; <b>4</b> : Cucujolid I bzw. Ferrulacton I; <b>5</b> : Cucujolid II bzw. Ferrulacton II; <b>6</b> : ( <i>E</i> )-Phytol; <b>7</b> : Hexahydrofarnesylacetone; <b>8</b> : Brassicalacton; <b>9</b> : Buibuilacton; <b>10</b> : Phoracantholid I; <b>11</b> : Phoracantholid J. ....	2
Abb. 3. Das Peptidpheromon Splendiferin aus dem australischen Baumfrosch <i>Litoria splendida</i> . <sup>[19]</sup> .....	3
Abb. 4. Flüchtige Verbindungen der Kehldrüsenextrakte der Riedfrösche (Hyperoliidae); <b>12</b> : 2-Epi-( <i>E</i> )- $\beta$ -caryophyllen; <b>13</b> : $\alpha$ -Himachalen; <b>14</b> : Amorph-4-en-10 $\beta$ -ol; <b>15</b> : Frogolid. ....	4
Abb. 5. Femoraldrüsen auf den Hinterbeinen von <i>Gephyromantis pseudoasper</i> (links) und <i>Gephyromantis luteus</i> (rechts). ....	7
Abb. 6. Erste identifizierte flüchtige Verbindungen, die in <i>Mantidactylus multiplicatus</i> zur Kommunikation verwendet werden. ....	7
Abb. 7. Repräsentative Auswahl an flüchtigen Makroliden in verschiedenen Mantellid Fröschen. ....	8
Abb. 8. <i>Gephyromantis pseudoasper</i> (Foto: M. Vences). ....	10
Abb. 9. Totalionenstromchromatogramm des Femoraldrüsenextraktes von <i>Gephyromantis pseudoasper</i> . X: Benzocain, Betäubungsmittel; Y: Squalen .....	10
Abb. 10. EI-Massenspektrum der Hauptverbindung <b>A</b> des Extrakts von <i>Gephyromantis pseudoasper</i> . ....	11
Abb. 11. <sup>1</sup> H, <sup>1</sup> H COSY (links) und HMBC (rechts) Korrelationen der Hauptverbindung <b>A</b> des Extraktes von <i>Gephyromantis pseudoasper</i> . ....	12
Abb. 12. 3D-Modell von Hauptverbindung <b>A</b> , erstellt mittels Chem3D. Links: Konfiguration bei 5 <i>E</i> ,9 <i>Z</i> -Doppelbindung; Rechts: Konfiguration bei 5 <i>E</i> ,9 <i>E</i> -Doppelbindung. ....	13
Abb. 13. Hauptverbindung <b>A</b> , identifiziert in <i>Gephyromantis pseudoasper</i> und von Poth identifiziertes Gephyromantolid A ( <b>17</b> ) in <i>Gephyromantis boulengerie</i> . <sup>[11]</sup> .....	13
Abb. 14. <i>Gephyromantis luteus</i> (Foto: M. Vences). ....	15
Abb. 15. Totalionenstromchromatogramm des Femoraldrüsenextraktes von <i>Gephyromantis luteus</i> . ....	15
Abb. 16. EI-Massenspektrum der Hauptverbindung <b>B</b> des Extraktes von <i>Gephyromantis luteus</i> . ....	16
Abb. 17. <sup>1</sup> H-NMR Spektrum von synthetischem Frogolid ( <b>15</b> ) (blau, 400 MHz) und Femoraldrüsenextrakt von <i>Gephyromantis luteus</i> (rot, 600 MHz) in C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> . ....	16
Abb. 18. Schlüsselkorrelationen von <sup>1</sup> H, <sup>1</sup> H COSY (links) und HMBC (rechts) für die unbekannte Verbindung <b>B</b> aus dem Femoraldrüsenextrakt von <i>Gephyromantis luteus</i> . ....	17

Abb. 19. Totalionenstromchromatogramm der Hydrierung des ungesättigten Makrolids 4S,8S,9S- <b>31</b> mittels Pd/C (links) zu den Makroliden 4R,8S,9S- <b>31</b> und 4R,8R,9S- <b>31</b> und Rh/C (rechts) zu Makrolid 4R,8S,9S- <b>31</b> , die Bildung des unerwünschten Diastereomers 4R,8R,9S- <b>31</b> konnte minimiert werden.....	24
Abb. 20. Massenspektrum vom natürlichen Makrolid (oben) und synthetisch hergestelltem Makrolid 4R,8S,9S- <b>31</b> . ....	25
Abb. 21. <sup>1</sup> H-NMR vom Femoraldrüsenextrakt von <i>Gephyromantis luteus</i> (oben), 4R,8S,9S- <b>31</b> (mitte) und Diastereomer 4S,8S,9S- <b>31</b> (unten) in C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> . ....	27
Abb. 22. Chirale Gaschromatogramme zur Bestimmung der absoluten Konfiguration. A: Racemat von Enantiomer 4R,8S,9S- <b>31</b> und Enantiomer 4S,8R,9R- <b>31</b> ; B: Makrolid 4S,8R,9R- <b>31</b> ; C: Makrolid 4R,8S,9S- <b>31</b> ; D: Femoraldrüsenextrakt von <i>Gephyromantis luteus</i> ; E: Coinjektion von Enantiomer 4R,8S,9S- <b>31</b> , Enantiomer 4S,8R,9R- <b>31</b> und Femoraldrüsenextrakt von <i>Gephyromantis luteus</i> .....	28
Abb. 23. <i>Gephyromantis tahotra</i> (Foto: M. Vences). ....	30
Abb. 24. Totalstromionenchromatogramm des Femoraldrüsenextraktes von <i>Gephyromantis tahotra</i> . ....	30
Abb. 25. EI-Massenspektrum von Hauptverbindung <b>C</b> des Femoraldrüsenextraktes von <i>Gephyromantis tahotra</i> . ....	31
Abb. 26. <sup>1</sup> H-NMR (600 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) des Femoraldrüsenextraktes von <i>Gephyromantis tahotra</i> . ....	32
Abb. 27. Identifiziertes Strukturelement aus <i>Gephyromantis tahotra</i> . U = unbekannte bzw. nicht identifizierte Reste. ....	32
Abb. 28. <sup>1</sup> H-NMR (600 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) der unbekannten Verbindung <b>C</b> mit identifiziertem Strukturelement <b>72</b> und den zugewiesenen Protonen.....	33
Abb. 29. <i>Gephyromantis redimitus</i> (Foto: M. Vences). ....	34
Abb. 30. Totalionenstromchromatogramm des Femoraldrüsenextraktes von <i>Gephyromantis redimitus</i> . ....	34
Abb. 31. Von Poth postulierte Makrolid Struktur <b>74</b> und Makrolid Struktur <b>75</b> die nach Fettsäurebiosynthese sinnvoll wäre. ....	35
Abb. 32. Relative Reaktionsrate von unterschiedlich substituierten Alkenen. <sup>[53]</sup> .....	37
Abb. 33. Links: Ausschnitt des NOESY-Spektrums (150 MHz) der synthetisierten Makrolide 6R,9S,10R- <b>74</b> und 6S,9R,10S- <b>74</b> , dass den Kreuzpeak zwischen Proton H-3 und H-11 zeigt. Rechts: 3D-Struktur des Makrolids 6R,9S,10R- <b>74</b> mit <i>E</i> -Konfiguration (oben) und <i>Z</i> -Konfiguration (unten), erstellt mittels Chem3D.....	43
Abb. 34. Links: NOESY-Spektrum (150 MHz) des natürlichen Gephyromantolids <b>C</b> ( <b>74</b> ), auch hier zeigen die Protonen H-3 und H-11 eine räumliche Kopplung. Rechts: korrigierte Struktur mit <i>E</i> -Konfiguration der Doppelbindung. ....	43

Abb. 35. Links: Totalionenstromchromatogramm der synthetisierten Makrolide 6 <i>R</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>R</i> - <b>74</b> und 6 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>S</i> - <b>74</b> mit den zugehörigen ermittelten RI. Rechts: Totalionenstromchromatogramm von natürlichem Gephyromantolid C ( <b>74</b> ) mit ermitteltem RI.	44
Abb. 36. Links: Massenspektrum von einem der synthetisierten Diastereomere. Rechts: Massenspektrum vom natürlichen Gephyromantolid C ( <b>74</b> ).	44
Abb. 37. Totalionenstromchromatogramm der Coinjektion von synthetisiertem Gephyromantolid C (6 <i>R</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>R</i> - <b>74</b> und 6 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>S</i> - <b>74</b> ) mit natürlichem Gephyromantolid C ( <b>74</b> ) mit zugehörigen ermittelten RI auf polarer VF-WAX Säule (Temperaturprogramm: 5 min 50 °C, 2 °C/min bis 150 °C, 20 °C/min bis 250 °C, 5 min 250 °C).	45
Abb. 38. Links: Mischung aller vier Diastereomere von Gephyromantolid C ( <b>74</b> ) auf einer HP-5-Chromatographie-Säule; Rechts: Mischung aller vier Diastereomere von Gephyromantolid C ( <b>74</b> ) auf einer VF-WAX-Chromatographie-Säule.	45
Abb. 39. Totalionenstromchromatogramm des Femoraldrüsenextraktes von <i>Odontobatrachus arndti</i> . Ch: Cholesterol.	61
Abb. 40. EI-Massenspektrum der unbekannten Verbindung <b>E</b> des Femoraldrüsenextraktes von <i>Odontobatrachus arndti</i> .	62
Abb. 41. IR-Spektrum der unbekannten Verbindung <b>E</b> aus dem Femoraldrüsenextrakt von <i>Odontobatrachus arndti</i> .	62
Abb. 42. EI-Massenspektrum der hydrierten unbekannten Verbindung <b>E</b> .	63
Abb. 43. IR-Spektrum der hydrierten Verbindung <b>E</b> aus dem Femoraldrüsenextrakt von <i>Odontobatrachus arndti</i> .	63
Abb. 44. EI-Massenspektrum der unbekannten Verbindung <b>E</b> <sub>+</sub> mit einer weiteren Doppelbindung als Verbindung <b>E</b> aus dem Femoraldrüsenextrakt von <i>Odontobatrachus arndti</i> .	64
Abb. 45. <sup>1</sup> H-NMR (700 MHz, C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> ) der unbekannten Hauptverbindung <b>E</b> .	66
Abb. 46. <sup>1</sup> H, <sup>1</sup> H COSY (links) und HMBC (rechts) Korrelationen der Hauptverbindung <b>E</b> .	67
Abb. 47. Gaschromatogramm des Alkohols 2 <i>RS</i> ,6 <i>R</i> - <b>127</b> auf chiraler β-DEX 225-Säule.	77
Abb. 48. Gaschromatogramm des racemischen Diastereomerengemisches von 2,6-Dimethyl-7-octen-1,6-diol ( <b>127</b> ), auf chiraler β-DEX 225 Säule. <sup>[70,72]</sup>	78
Abb. 49. Coinjektion von synthetisierten Alkoholen 2 <i>RS</i> ,6 <i>R</i> - <b>127</b> und racemischem Diastereomerengemisch von 2,6-Dimethyl-7-octen-1,6-diol ( <b>127</b> ).	79
Abb. 50. Weitere getestete Phosphor-Liganden der Firma Solvias.	81
Abb. 51. Mögliche Konformation des gebildeten Pseudoephedrin-Enolats nach Myers. Das Alkylhalogenid muss von der Unterseite angreifen. <sup>[84]</sup> (Lsg = Lösungsmittel, in diesem Fall THF).	85

Abb. 52. Gaschromatogramm der Coinjektion des synthetisierten Alkohols 2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> - <b>127</b> mit 2,6-Dimethyl-7-octen-1,6-diol ( <b>127</b> ) auf chiraler $\beta$ -DEX 225-Säule. ....	86
Abb. 53. Gaschromatogramm der Coinjektion von Diol 2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> - <b>127</b> mit 2,6-Dimethyl-7-octen-1,6-diol ( <b>127</b> ) auf chiraler $\beta$ -DEX 225-Phase. ....	87
Abb. 54. Chirale Gaschromatogramme auf $\beta$ -DEX 225-Phase von: A: Diol 2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> - <b>127</b> , B: Naturextrakt von <i>Urolepis rufipes</i> , C: Coinjektion von Diol 2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> - <b>127</b> mit Diol 2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> - <b>127</b> , D: Coinjektion vom Naturextrakt von <i>Urolepis rufipes</i> mit den Diolen 2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> - <b>127</b> und 2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> - <b>127</b> . ....	88
Abb. 55. Verweildauer der weiblichen Wespen von <i>U. rufipes</i> auf Filterpapieren, die mit Alkohol 2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> - <b>127</b> und 2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> - <b>127</b> (300 ng in 2 $\mu$ l DCM) und DCM (Kontrollverbindung, 2 $\mu$ l) benetzt sind. ....	89



## 6.5 Schemata

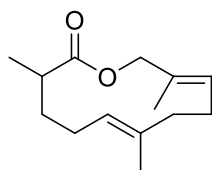
Schema 1. Biosynthese von Phoracantholid I ( <b>10</b> ) nach der Fettsäurebiosynthese. ....	8
Schema 2. Biosynthese von Mantidactolid A ( <b>19</b> ) nach der Fettsäurebiosynthese. ....	9
Schema 3. Retrosynthetische Analyse für eine enantioselektive Synthese des Makrolids 4 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> - <b>31</b> . ....	18
Schema 4. Synthese von ( <i>S</i> )-4-Methyl-6-heptensäure ( <b>S-32</b> ), ausgehend von ( <i>S</i> )-Citronellal ( <b>S-34</b> ) in vier Stufen. ....	19
Schema 5. Acylierung von Evans-Oxazolidinon <b>S-x</b> und stereoselektive Aldolreaktion. ....	19
Schema 6. Mechanismus der stereoselektive Aldolreaktion von Oxazolidinon <b>S-38</b> und Propionaldehyd ( <b>40</b> ) zu <i>syn</i> -Adol Produkt 2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,3' <i>S</i> - <b>41</b> . ....	20
Schema 7. Synthese vom Homoallylalkohol 3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> - <b>33</b> mit Hilfe des Evans-Auxiliars <b>S-38</b> und Propionaldehyd ( <b>40</b> ). ....	21
Schema 8. Synthese vom geschütztem Imid 2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,3' <i>S</i> - <b>52</b> mit einer <i>p</i> -Methoxybenzylgruppe. ....	21
Schema 9. Synthese zur Herstellung von Homoallylalkohol 3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> - <b>33</b> mittels asymmetrischer Crotylierung nach Brown. <sup>[44]</sup> ....	22
Schema 10. Bildung der Trialkylborverbindung <b>57</b> aus der Reaktion von <i>cis</i> -2-Buten ( <b>53</b> ) mit der Schlosser-Base und (+)-(Ipc) <sub>2</sub> BOMe ( <b>54</b> ). ....	22
Schema 11. Übergangszustand der Bildung des Homoallylalkohols 3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> - <b>33</b> . ....	23
Schema 12. Synthese von Makrolid 4 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> - <b>31</b> und 4 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i> - <b>31</b> ausgehend von Säure <b>S-32</b> und Allylalkohol 3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> - <b>33</b> . ....	23
Schema 13. Mögliche Fragmentierung von Makrolid 4 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> - <b>31</b> . ....	26
Schema 14. Vorgeschlagene Biosynthese von Luteolid ( <b>31</b> ) nach der Fettsäurebiosynthese. ACP: Acyl-Carrier-Protein. ....	29
Schema 15. Versuchte enantioselektive Syntheseansätze von Peram zu Gephyromantolid C ( <b>74</b> ). <sup>[23]</sup> ....	35
Schema 16. Retrosynthese zur Herstellung eines Enantiomers von Gephyromantolid C ( <b>74</b> ). ....	36
Schema 17. Synthese des Homoallylalkohols 2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> - <b>82</b> aus <i>cis</i> -Buten ( <b>53</b> ) und Acetaldehyd ( <b>83</b> ) nach Brown. <sup>[44]</sup> ....	36
Schema 18. Olefinmetathese von 2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> - <b>82</b> unter Verwendung verschiedener Katalysatoren zum Homodimerisierungsprodukt 2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> - <b>84</b> . ....	37
Schema 19. Ausgewählte Reaktionen, die mit Alkenmetathese konkurrieren können. ....	38
Schema 20. Synthese von Diketon 3 <i>R</i> ,6 <i>R</i> - <b>103</b> nach vorangegangener Alkenmetathese aus Alkohol 2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> - <b>82</b> . ....	39
Schema 21. Retrosynthetische Analyse zur stereoselektiven Synthese von Gephyromantolid C ( <b>74</b> ) von zwei Diastereomeren. ....	40

Schema 22. Synthese der Bausteine 3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>R</i> - <b>110</b> und 3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> - <b>110</b> zur Herstellung von Gephyromantolid C ( <b>74</b> ) ausgehend von <i>meso</i> -2,3-Dimethyloxiran ( <b>105</b> ). .....	41
Schema 23. Synthese der Ester 2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,6 <i>S</i> - <b>115</b> und 2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> - <b>115</b> von Gephyromantolid C ( <b>74</b> ). .....	42
Schema 24. Ringschlussmetathese der Ester 2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,6 <i>S</i> - <b>115</b> und 2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> - <b>115</b> zu den Makroliden 6 <i>R</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>R</i> - <b>74</b> und 6 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>S</i> - <b>74</b> mittels Grubbs-Hoveyda 2 ( <b>85</b> ) Katalysator...42	
Schema 25. Potentielle Biosynthese von Gephyromantolid C ( <b>74</b> ) nach Fettsäurebiosynthese. ....	46
Schema 26. Retrosynthetische Analyse zur stereoselektiven Synthese von (2 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-2,6-Dimethyl-7-octen-1,6-diol (2 <i>S</i> ,6 <i>R</i> - <b>127</b> ). .....	72
Schema 27. Erste organokatalysierte Transferhydrierung nach List (oben) <sup>[74]</sup> und fast zeitgleiche biomimetische Reduktion nach MacMillan (unten) <sup>[75]</sup> . ....	73
Schema 28. Von List vorgeschlagener Mechanismus zur stereoselektiven Transferhydrierung mit einem $\alpha,\beta$ -ungesättigtem Aldehyd <b>137</b> und dem chiralen Aminkatalysator <b>131</b> und Hantzsch- Ester <b>132</b> . <sup>[74]</sup> .....	74
Schema 29. Synthese der Aldehyde <i>R</i> - <b>128a</b> und <i>R</i> - <b>128b</b> aus ( <i>R</i> )-Linalool ( <b>129</b> ). ....	75
Schema 30. Nebenproduktbildung von Lilac Aldehyd <i>R</i> - <b>145</b> bei der Oxidation von Allylalkohol <i>R</i> - <b>144a</b> unter Parikh-Doering-Bedingungen. ....	75
Schema 31. Synthese von Hantzsch-Ester <b>132</b> aus Acetessigester <b>146</b> nach der Hantzsch-Dihydropyridinsynthese. <sup>[70]</sup> .....	75
Schema 32. Anionenaustauschreaktion aus L-Valin- <i>tert</i> -butylester Hydrochlorid ( <i>S</i> - <b>147</b> ) mit Trifluoressigsäure und Kaliumhydroxid zum chiralen Aminkatalysator <i>S</i> - <b>148</b> . <sup>[78]</sup> .....	76
Schema 33. Transferhydrierung von $\alpha$ , $\beta$ -ungesättigten Aldehyden <i>R</i> - <b>128a</b> und <i>R</i> - <b>128b</b> mit Hantzsch-Ester <b>132</b> und chiralem Aminkatalysator <i>S</i> - <b>148</b> zu den gesättigten Aldehyden 2 <i>RS</i> ,6 <i>R</i> - <b>149a</b> und 2 <i>RS</i> ,6 <i>R</i> - <b>149b</b> . <sup>[70]</sup> .....	76
Schema 34. Reduktion von Aldehyden 2 <i>RS</i> ,6 <i>R</i> - <b>149a</b> und 2 <i>RS</i> ,6 <i>R</i> - <b>149b</b> zu den Alkoholen 2 <i>RS</i> ,6 <i>R</i> - <b>127</b> und 2 <i>RS</i> ,6 <i>R</i> - <b>150</b> mit Natriumborhydrid und Entfernung der Schutzgruppe zum Diol 2 <i>RS</i> ,6 <i>R</i> - <b>127</b> mit Kaliumhydroxid.....	76
Schema 35. Mögliche Erklärung des Misserfolgs zur stereoselektiven Transferhydrierung mit 2-Methylalkenal <i>R</i> - <b>128b</b> . ....	78
Schema 36. Transferhydrierung mit Aminkatalysator <i>R</i> - <b>135</b> an Aldehyd <i>R</i> - <b>128b</b> und an Geranial ( <b>154</b> ). ....	79
Schema 37. Optimierte Reaktionsbedingungen der Hydrierung von 2-Methylalkenol <b>156</b> mit Rhodiumkatalysator und WalPhos-Ligand <b>157</b> zu ( <i>S</i> )-2-Methyl-1-hexanol ( <b>158</b> ) nach Stamm. <sup>[82]</sup> NBD: Norbornadien .....	80
Schema 38. Versuchte asymmetrische Hydrierung von <i>R</i> - <b>144b</b> mit Rhodiumkatalysator und Phosphin-Ligand <b>157</b> nach Stamm. <sup>[82]</sup> .....	81

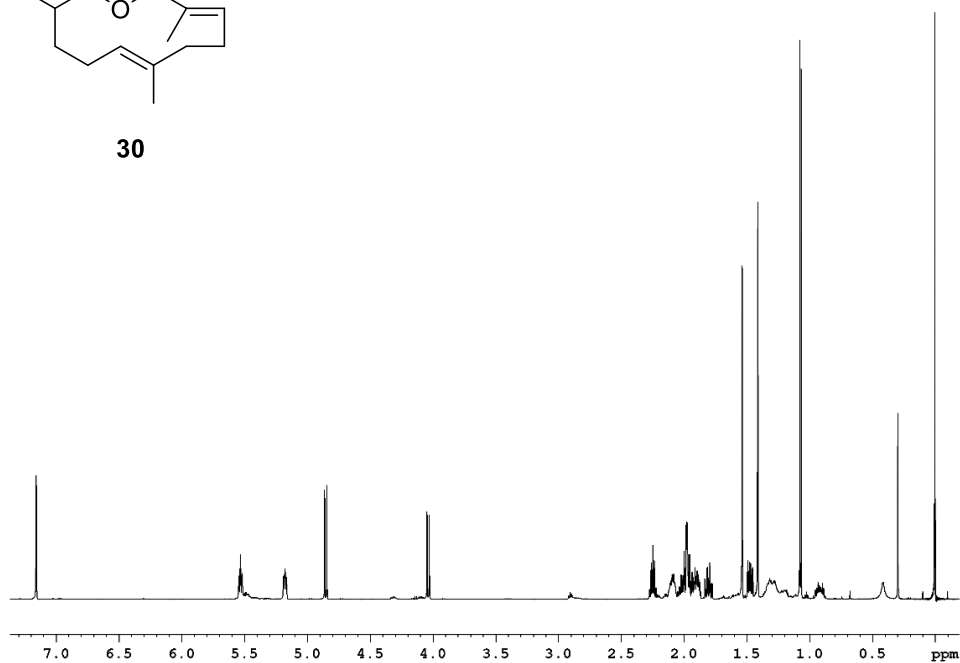
Schema 39. Links: Acylierte Evans-Auxiliare <b>S-39</b> reagieren nicht mit einfachen halogenierten Alkylverbindungen <b>S-161</b> in einer asymmetrischen Alkylierung. <sup>[83]</sup> Rechts: Potentielle Synthese zur Einführung eines definierten Stereozentrums zur Herstellung von Diol 2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> - <b>127</b> . PG = variable Schutzgruppe.....	82
Schema 40. Retrosynthese zur Herstellung von (2 <i>R</i> ,6 <i>R</i> )-2,6-Dimethyl-7-octen-1,6-diol ( <b>127</b> ) durch asymmetrische Alkylierung von Pseudoephedrinamid 1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> - <b>165</b> und Iodid <b>S-166</b> . ...	83
Schema 41. Synthese des Iodids <b>S-166</b> über fünf Stufen aus ( <i>S</i> )-Linalool ( <b>129</b> ). ....	84
Schema 42. Acylierung von (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-Pseudoephedrin ( <b>163</b> ) mit Propionylchlorid zum Amid 1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> - <b>165</b> und anschließende asymmetrische Alkylierung mit Iodid <b>S-166</b> . ....	84
Schema 43. Mögliche Reaktionswege bei der Reduktion von tertiären Amiden <b>171</b> mit Metallhydriden. <sup>[89]</sup> .....	85
Schema 44. Reduktive Spaltung mit Lithiumamidotrihydroborat zum primären Alkohol 2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> - <b>176</b> und Entfernung der Schutzgruppe zur Herstellung des Zielproduktes 2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> - <b>127</b> . ....	86
Schema 45. Synthese von Zielprodukt 2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> - <b>127</b> mit acyliertem Pseudoephedrin 1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> - <b>165</b> und Iodid <b>S-166</b> . ....	86



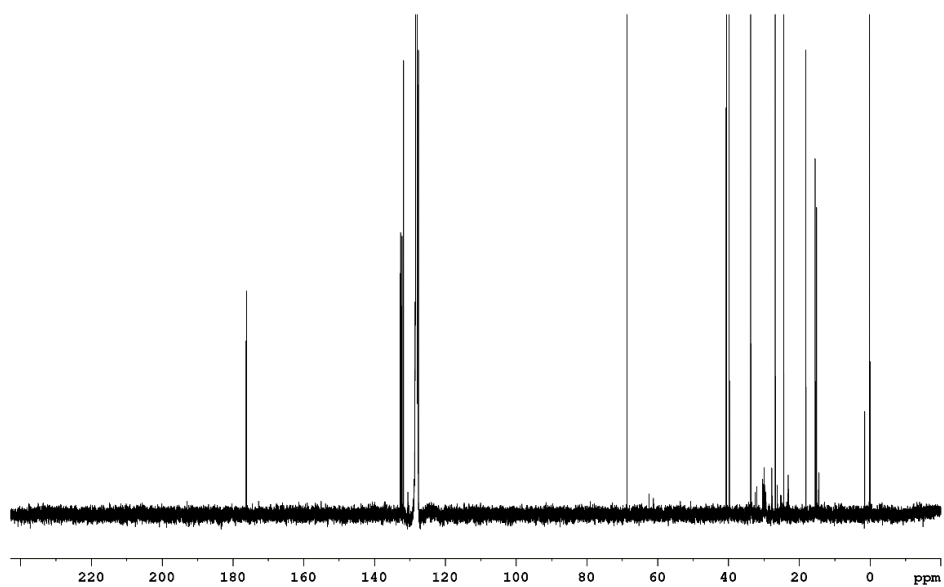
## 7. Anhang



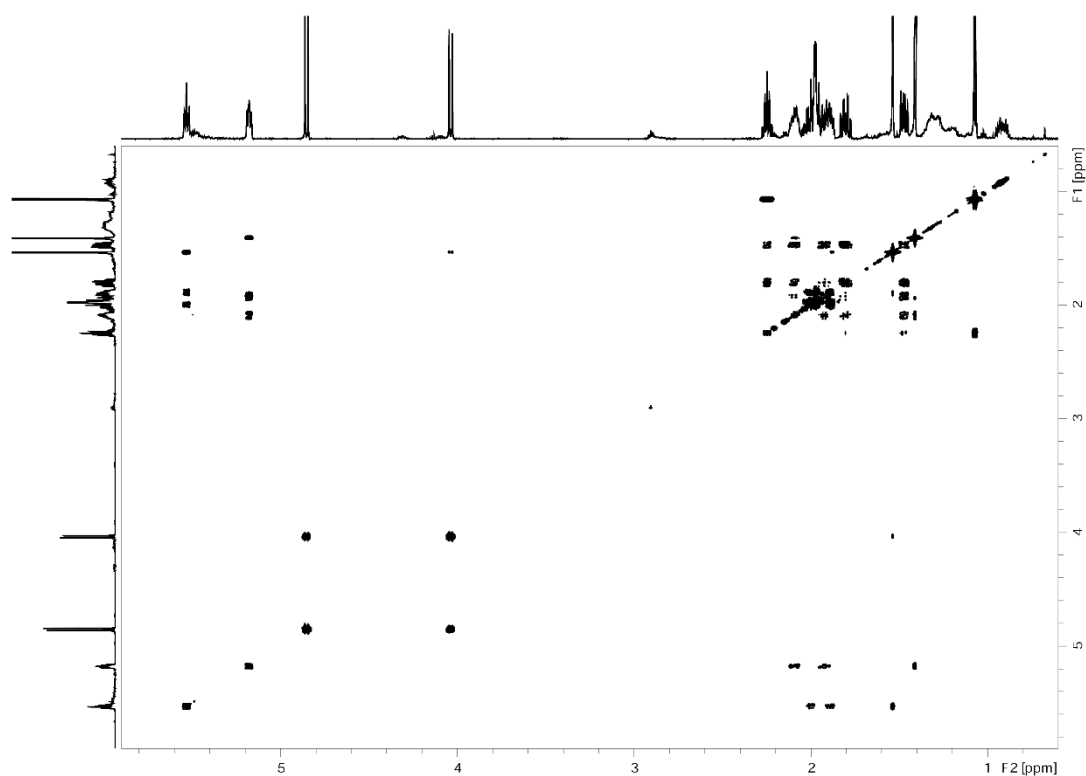
**30**



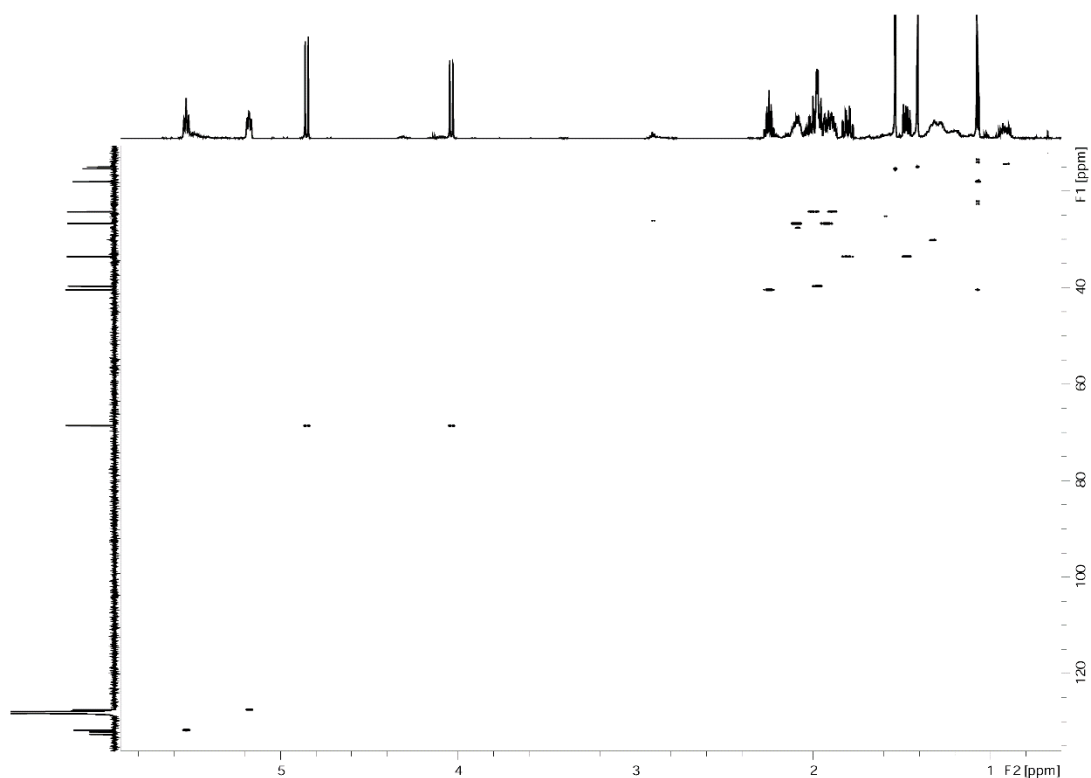
<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) von Gephyromantolid B (**30**).



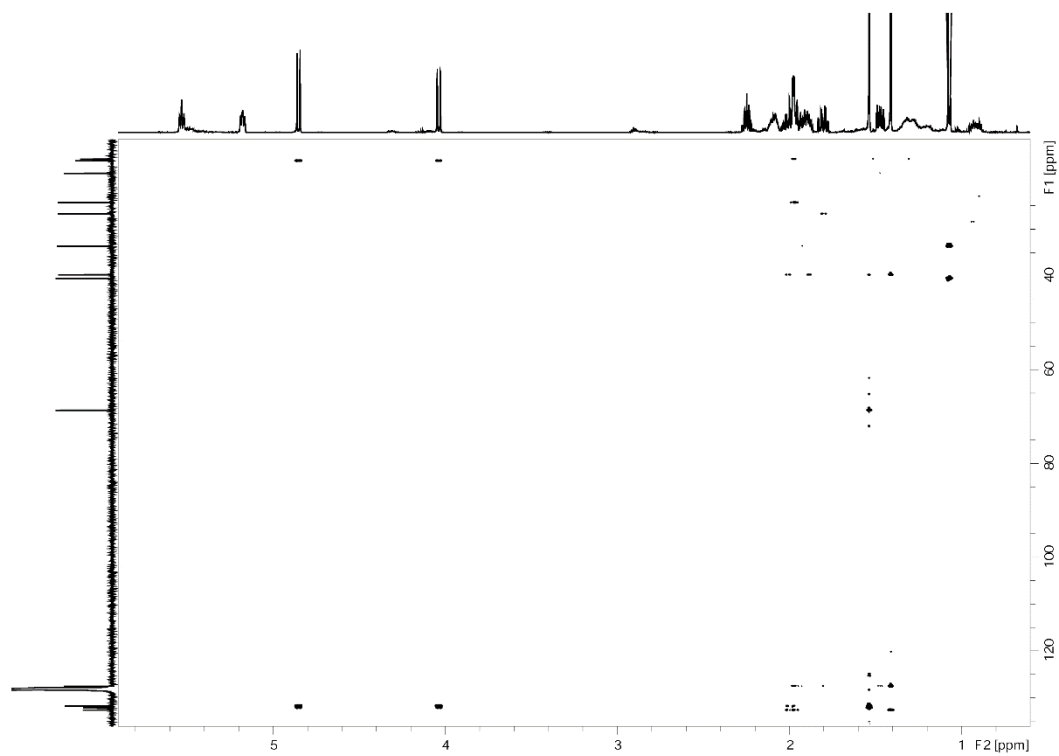
<sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) von Gephyromantolid B (**30**).



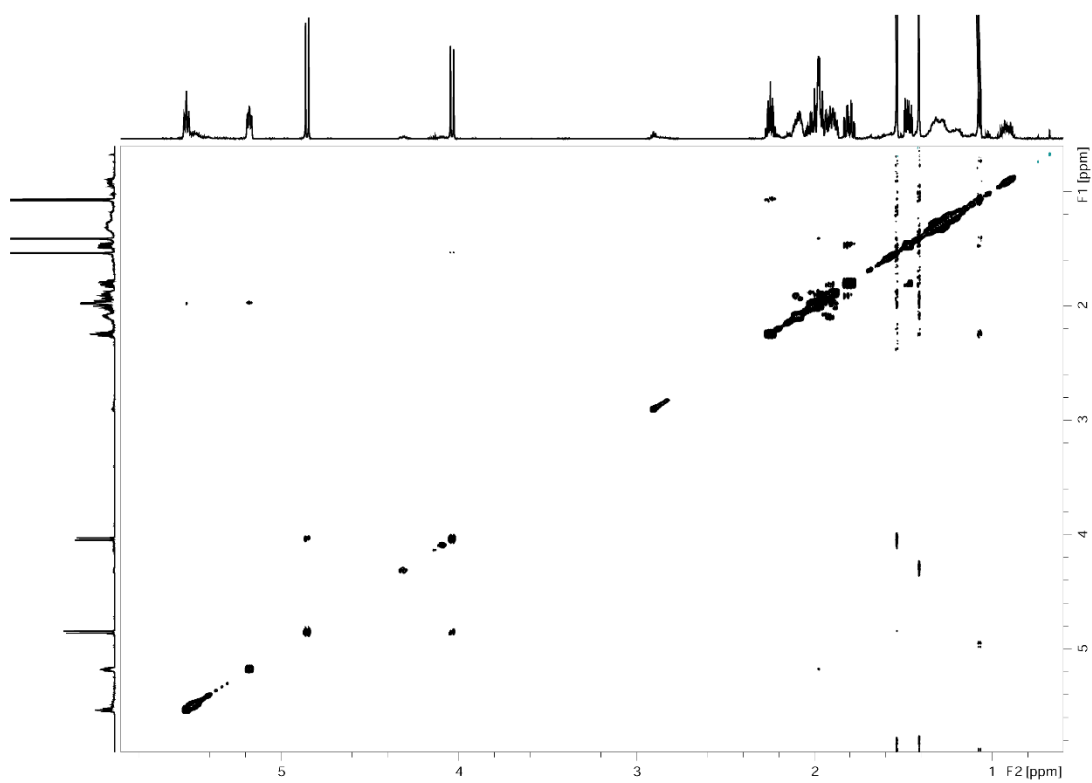
$^1\text{H}, ^1\text{H}$  COSY (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) von Gephyromantolid B (**30**).



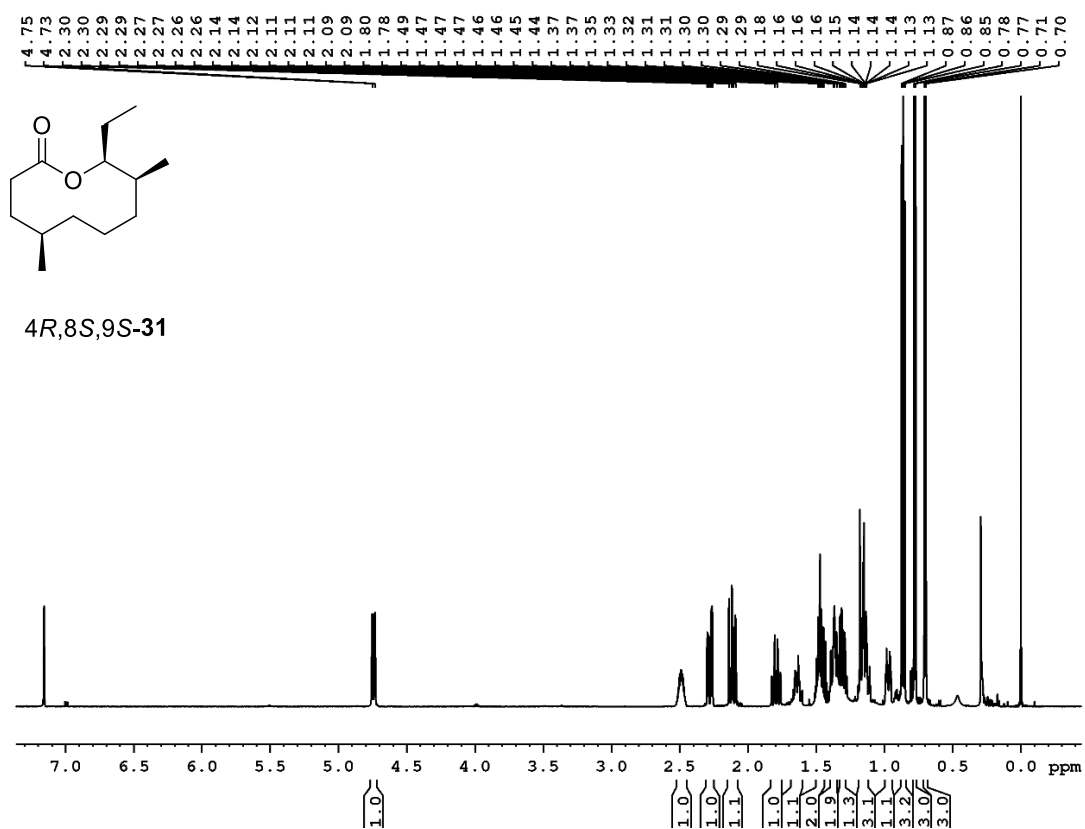
HSQC ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ) von Gephyromantolid B (**30**).



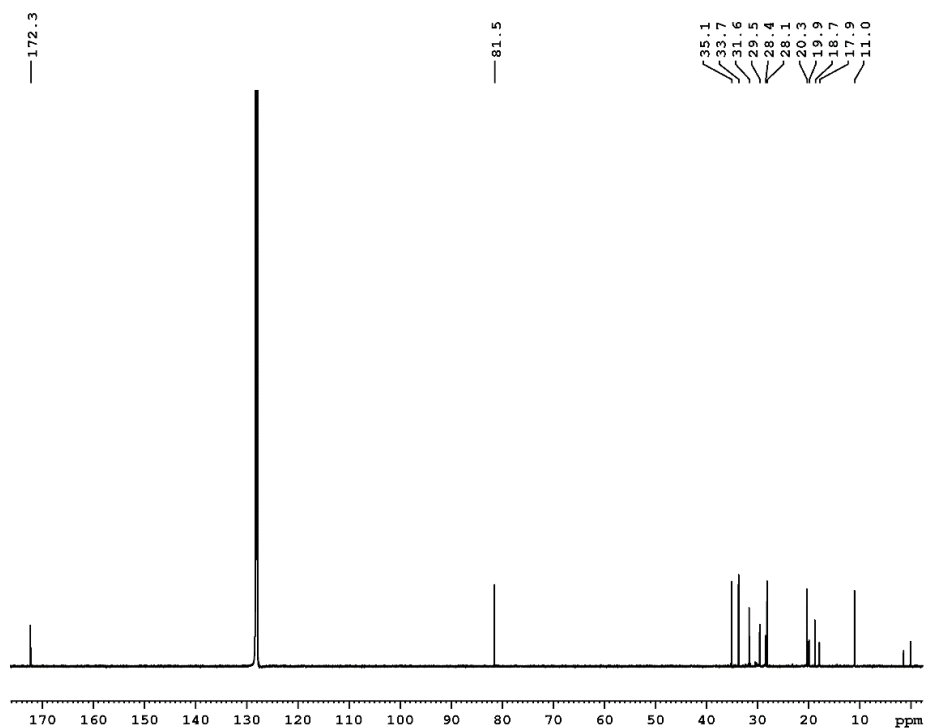
HMBC ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ) von Gephyromantolid B (**30**).



NOESY ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ) von Gephyromantolid B (**30**).

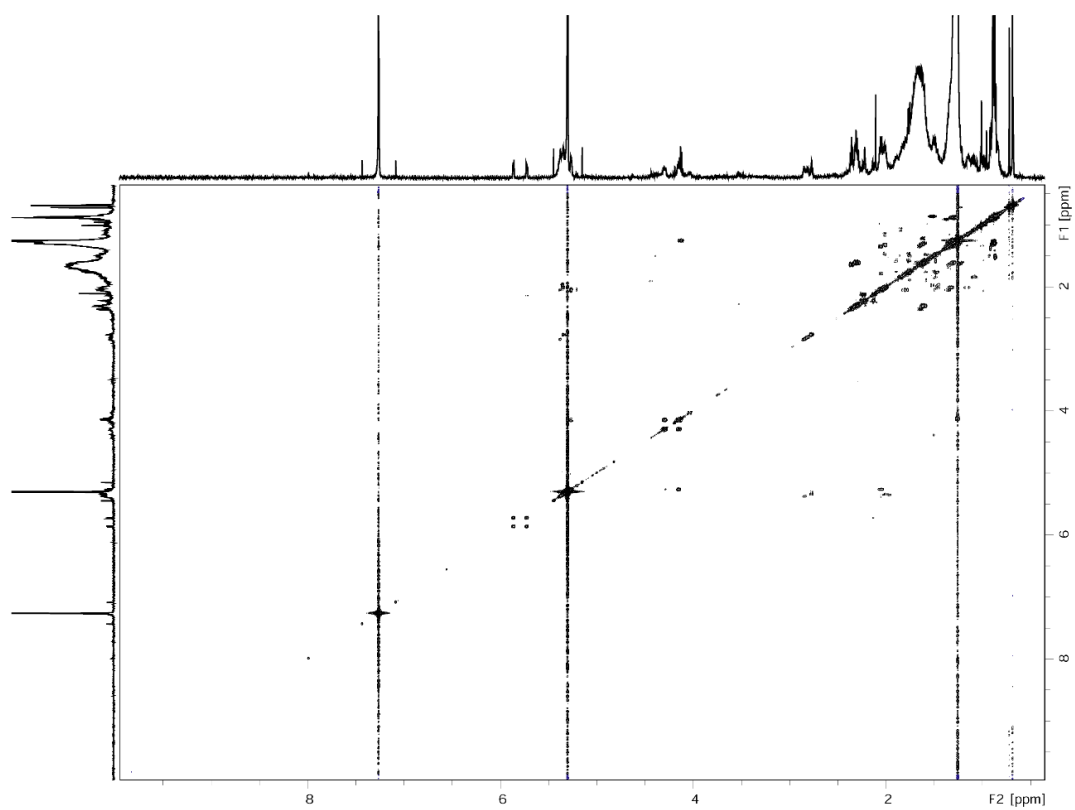


**<sup>1</sup>H-NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 500 MHz) von (4*R*,8*S*,9*S*)-4,8-dimethylundecan-9-olid (**31**).**

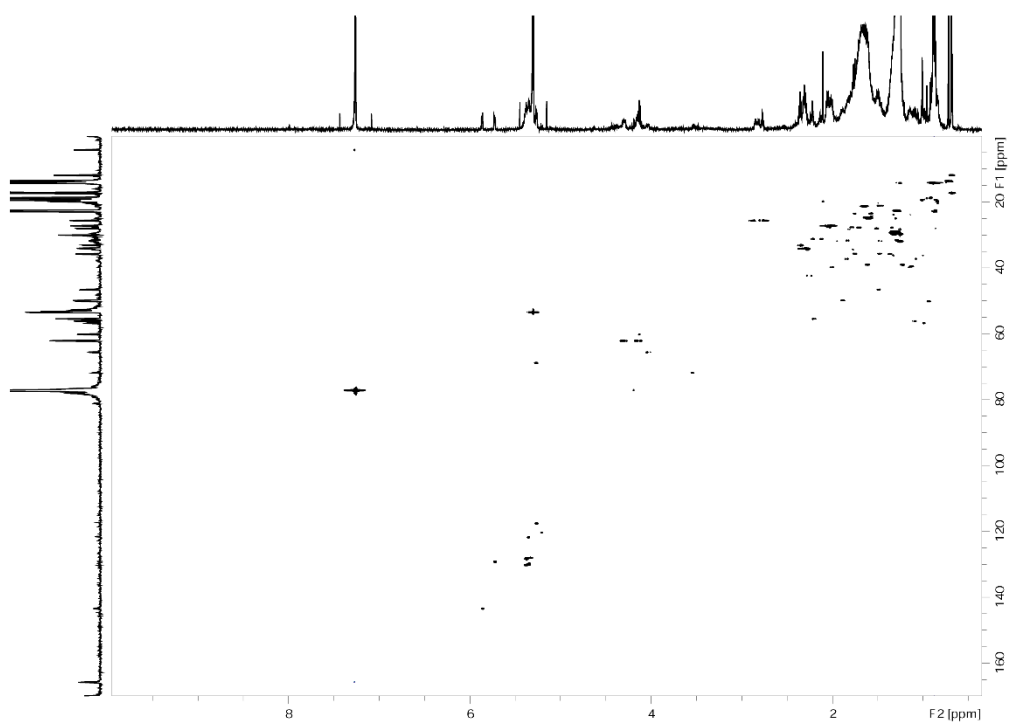


**<sup>13</sup>C-NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 125 MHz) von (4*R*,8*S*,9*S*)-4,8-dimethylundecan-9-olid (**31**).**

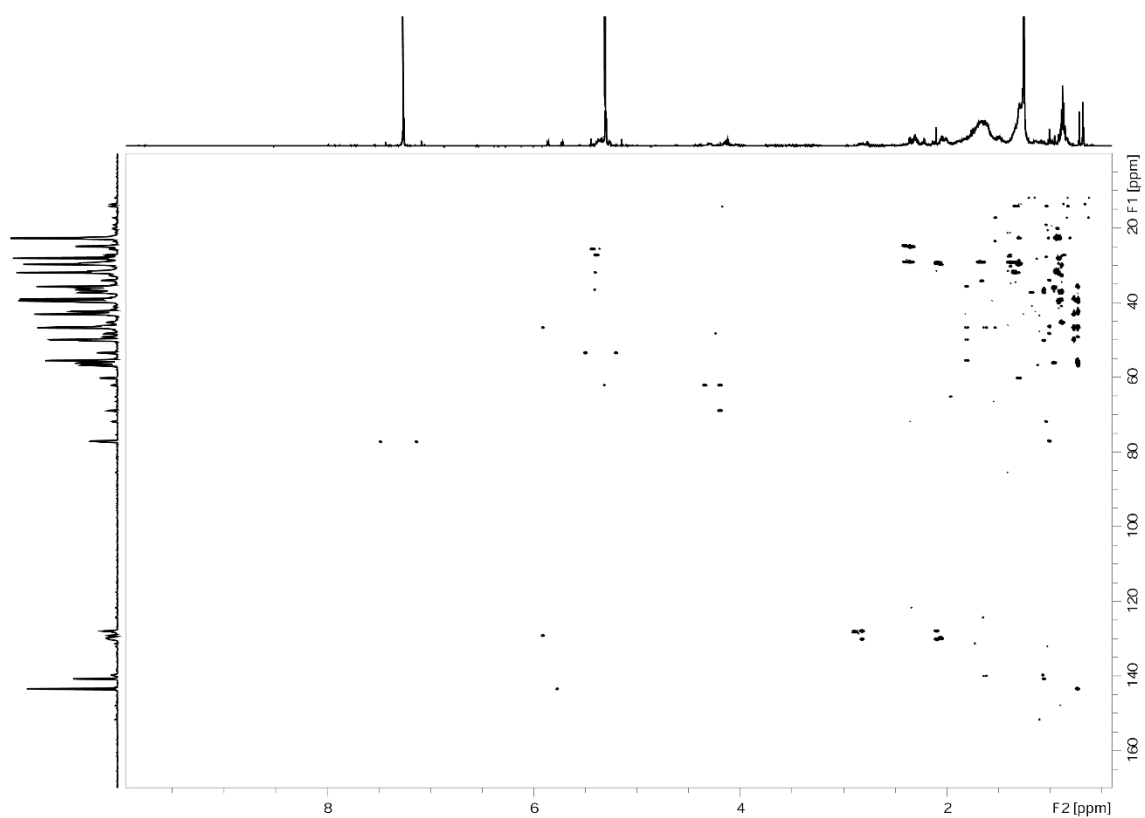




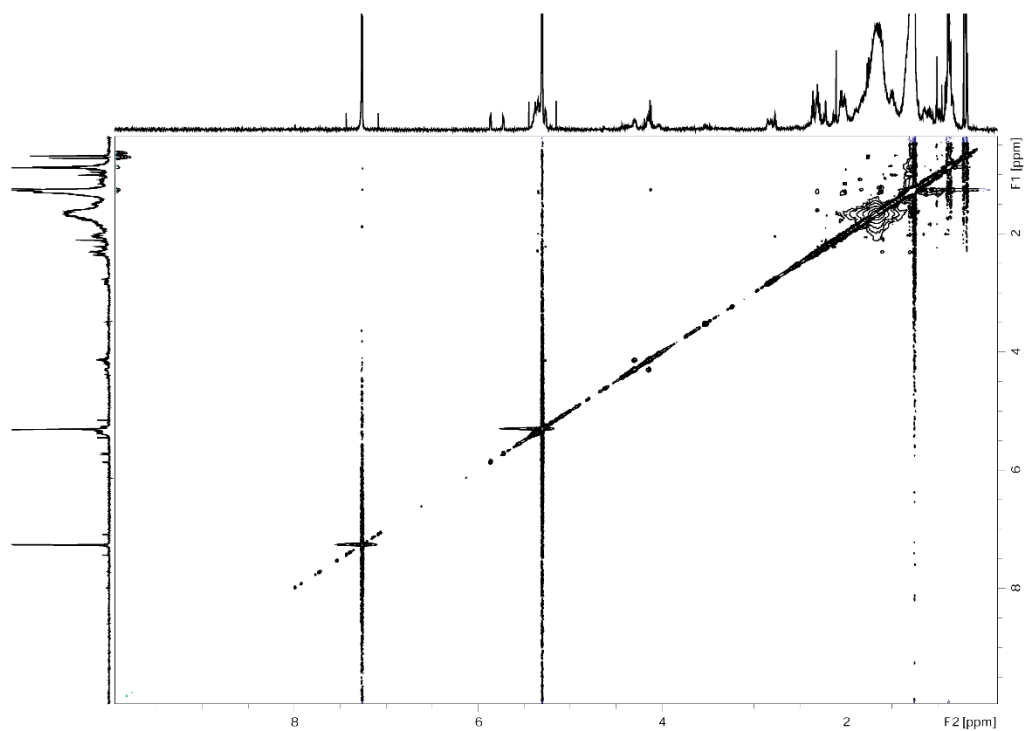
$^1\text{H},^1\text{H}$  COSY (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **C**.



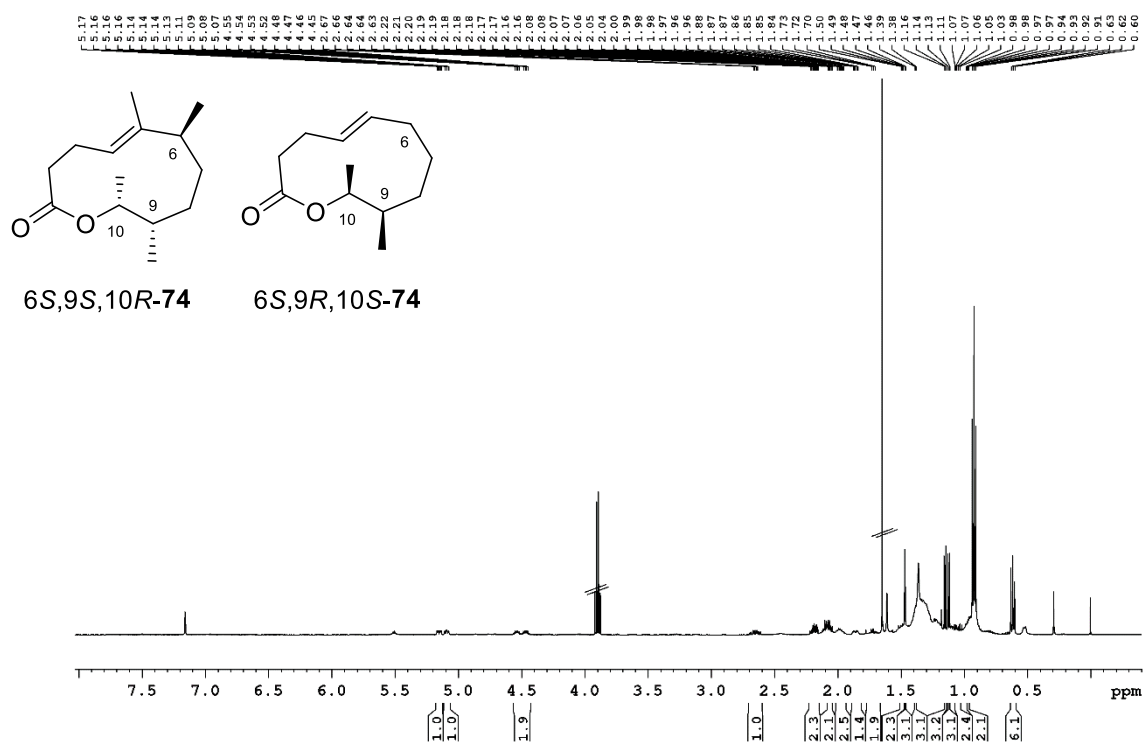
HSQC ( $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **C**.



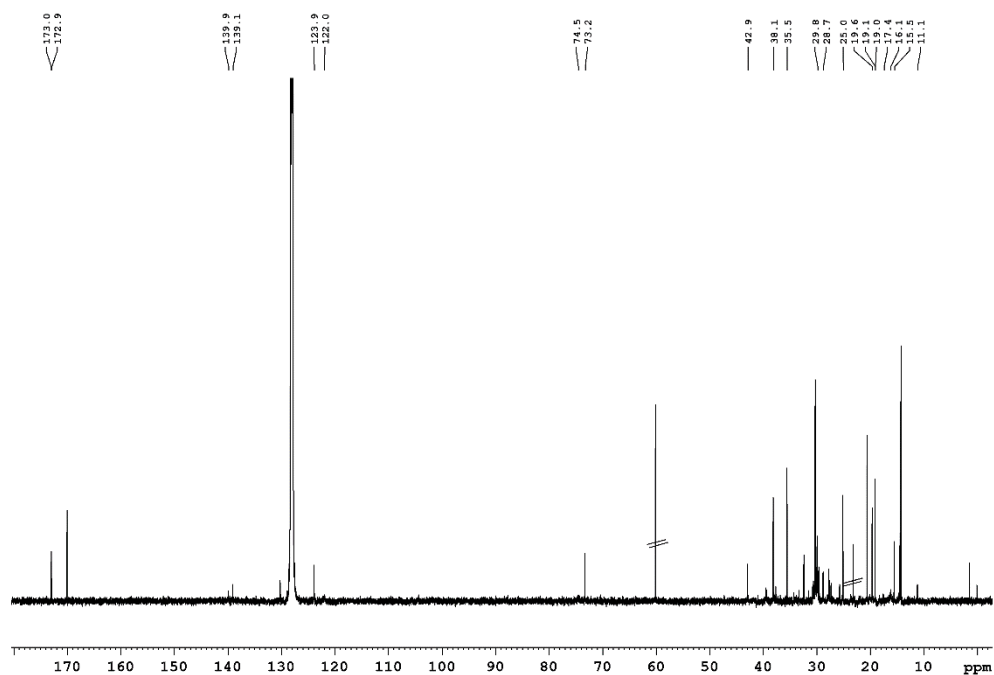
HMBC (CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **C**.



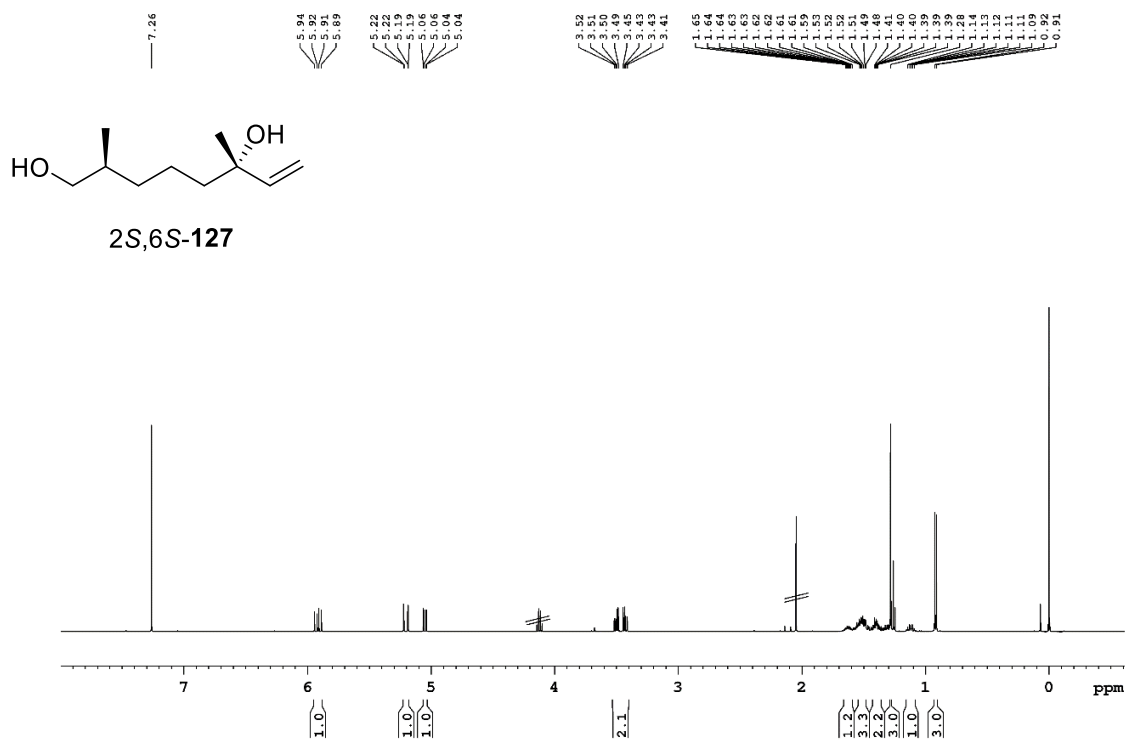
NOESY (CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **C**.



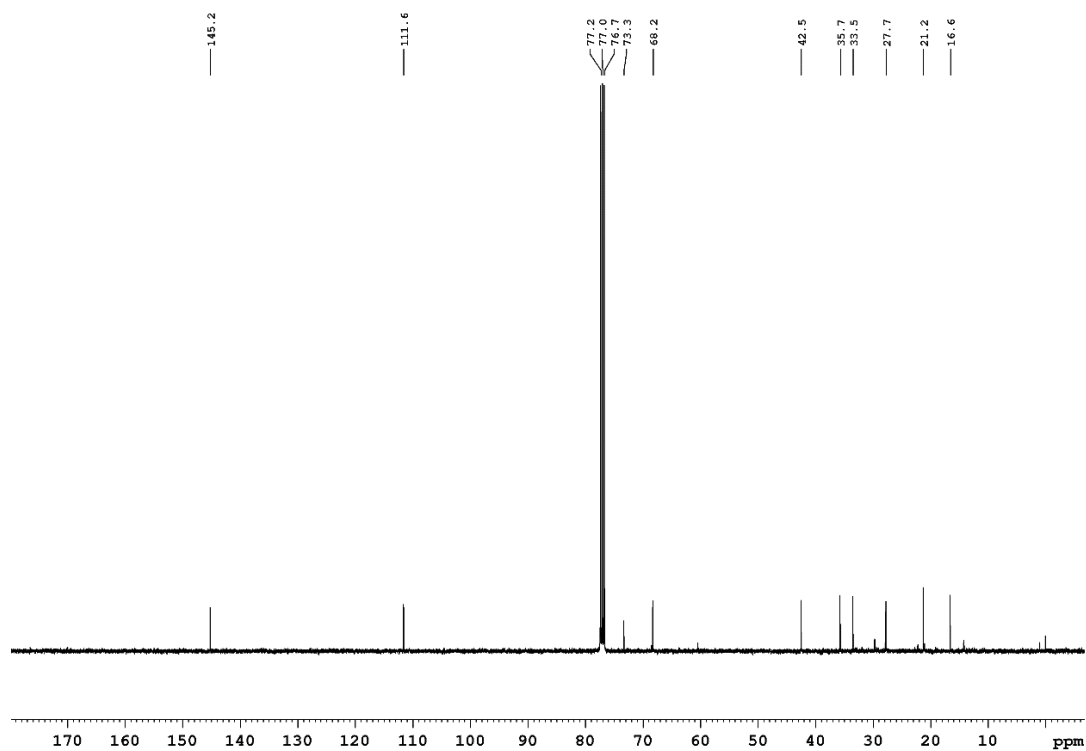
<sup>1</sup>H-NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 500 MHz) (4*E*,6*S*,9*S*,10*R*)-5,6,9-Trimethylundec-4-en-10-olid (**74**) und (4*E*,6*S*,9*R*,10*S*)-5,6,9-Trimethylundec-4-en-10-olid (**74**)



<sup>13</sup>C-NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 125 MHz) von (4*E*,6*S*,9*S*,10*R*)-5,6,9-Trimethylundec-4-en-10-olid (**74**) und (4*E*,6*S*,9*R*,10*S*)-5,6,9-Trimethylundec-4-en-10-olid (**74**)



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) von (2S,6S)-2,6-Dimethyl-7-octen-1,6-diol (**127**).



<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) von (2S,6S)-2,6-Dimethyl-7-octen-1,6-diol (**127**).